

中 国 中 西 医 结 合 学 会
中 华 中 医 药 学 会 发 布
中 华 医 学 会

化疗所致周围神经病理性疼痛 中西医结合诊疗指南

Guideline on Integrated Traditional and Western Medicine in the Diagnosis and
Treatment for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathic Pain

2023-05-31 发布

2023-05- 31 实施

目 次

前言	3
引言	4
正文	6
1. 范围	6
2. 规范性引用文件	6
3. 术语和定义	6
4. 诊断	7
5. 预防	9
6. 治疗	12
7. 调护:	14
8. 指南流程图	15
附录 A (资料性) 编制方法	16
附录 B (资料性) 证据评价及推荐级别	21
参 考 文 献	28

前 言

本指南参照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第 1 部分:标准的结构和编写》、《世界卫生组织指南制定手册》、GB/T 7714-2015《文后参考文献著录规则》、《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》有关规则起草。

本指南由中国中西医结合学会、中华中医药学会、中华医学会提出并归口。

本指南负责人: 贾立群(国家中西医结合医学中心、中日友好医院肿瘤内科教授), 樊碧发(国家中西医结合医学中心、中日友好医院疼痛科教授)

本指南执笔人:

中医肿瘤专家: 姜彦妮(中日友好医院), 孙长岗(淮坊市中医院), 李杰(中国中医科学院广安门医院), 郑佳彬(中日友好医院)

西医肿瘤专家: 田爱平(中国医学科学院肿瘤医院), 胡兴胜(中国医学科学院肿瘤医院)

疼痛学专家: 华震(北京医院疼痛科), 金毅(东部战区总医院疼痛科)

本指南主审人: 林洪生(中国中医科学院广安门医院), 陈信义(北京中医药大学东直门医院), 李佩文(中日友好医院), 曹鹏(南京中医药大学), 薛冬(北京大学肿瘤医院), 胡兴胜(中国医学科学院肿瘤医院), 曹邦伟(首都医科大学附属北京友谊医院)

本指南讨论专家(共 105 人):

中医肿瘤专家: 邓皖丽(上海中医药大学附属普陀医院), 冯利(中国医学科学院肿瘤医院), 侯丽(北京中医药大学东直门医院), 李杰(中国中医科学院广安门医院), 李全(北京中医药大学第三附属医院), 李晶(河北医科大学), 孙红(北京大学肿瘤医院), 孙长岗(淮坊市中医院), 沈红梅(云南省肿瘤医院), 王笑民(首都医科大学附属北京中医医院), 徐巍(哈尔滨医科大学附属第一医院), 耿刚(内蒙古中蒙医院), 杨国旺(首都医科大学附属北京中医医院), 姚庆华(浙江省肿瘤医院), 李小江(天津中医药大学第一附属医院), 刘苓霜(上海中医药大学附属龙华医院), 王维(重庆大学附属肿瘤医院), 史志刚(衡水市中医医院), 贾文魁(山西省中西医结合医院), 解英(山西省肿瘤医院), 郑瑾(西安唐都医院), 施航(宁波市中医院), 郭勇(浙江省中医院), 张梅(安徽省立医院), 郑智(江西省肿瘤医院), 谢甦(贵州医科大学附属第一医院), 唐东昕(贵州中医药大学第一附属医院), 沈红梅(云南省肿瘤医院), 吴万垠(广东省中医院), 张洪亮(新疆自治区中医医院), 李晓龙(宁夏回族自治区中医研究院)等 44 人

西医肿瘤专家: 田爱平(中国医学科学院肿瘤医院), 谢广伦(河南省肿瘤医院), 胡兴胜(中国医学科学院肿瘤医院), 孟令占(重庆市中医院), 肖军(山东省肿瘤医院), 刘怀民(郑州大学附属肿瘤医院), 崔晓楠(大连医科大学附属一院), 胡作为(武汉市第一医院)等 29 人

疼痛学专家: 华震(北京医院), 金毅(东部战区总医院), 李水清(北京大学第三医院), 孙永海(解放军总医院第一医学中心), 熊东林(华中科技大学协和深圳医院), 杨立强(首都医科大学宣武医院), 张金华(北京中医药大学东方医院)等 17 人

基础研究及方法学专家: 谢恬(杭州师范大学), 孙瑞华(中日友好医院临床研究数据与项目管理中心), 蔡宇(暨南大学肿瘤研究所), 解武祥(北京大学临床研究所)等 14 人

护理学专家: 李亮亮(中日友好医院) 1 人

引言

1. 背景信息:

化疗所致周围神经病理性疼痛 (Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathic Pain, CIPNP) 是指化学药物引起的外周神经毒性的主要表现, 常见四肢远端对称性的疼痛、麻木感、触觉异常, 严重者可能累及四肢近端, 伴有腱反射消失或运动失调^[1, 2]。CIPNP 多属于剂量限制性毒性反应, 随着化疗药物剂量的持续累积, 症状表现也会随之进行性加重, 甚至造成永久性神经损伤。多种抗肿瘤药物均可引起周围神经病理性疼痛, 发病率可高达 60%-80%, 常见的有紫杉类 (紫杉醇、多西他赛)、铂类 (奥沙利铂、顺铂等)、长春花碱类 (长春新碱、长春瑞滨等) 和蛋白酶体抑制剂 (硼替佐米等)。

由于 CIPNP 可能持续不愈, 甚至在化疗停止治疗后加重, 患者的生活质量会受到极大影响。因此, 早期预防、及时发现和评估及有效的治疗对于管理 CIPNP 很重要。目前对于 CIPNP 患者的管理多依从 2021 年《ASCO 化疗引起周围神经病变预防和管理指南》, 但指南未推荐任何预防措施, 杜乐西丁是唯一推荐治疗药物, 临床医师多通过减少剂量或停止化疗来进行管理, 仍缺乏安全有效的防治方法。中西医结合治疗是我国特有治疗模式, 近 20 年来国内外学者在中医、中西医结合防治 CIPNP 领域开展了百余项研究, 在管理 CIPNP 上具优势特色。但国内外研究未系统梳理及论证整合, 形成规范化可推广的中西医结合防治方案。

指南针对化疗所致周围神经病理性疼痛缺乏有效防治手段这一临床问题入手, 成立项目组, 通过专家访谈、临床调研、文献梳理等手段, 明确拟解决问题。本诊疗方案以中西医临床关键问题为导向, 遵循循证医学原则, 参照 2021 年《ASCO 化疗引起周围神经病变预防和管理指南》, 通过文献检索筛选整理循证医学证据, 根据循证等级标准对文献质量进行评价分级, 纳入高级别临床证据, 剔除低级别研究, 制订了本指南的草案, 随后由专家委员会进行线下会议 2 轮, 线上会议 1 轮讨论并投票, 最后形成《化疗所致周围神经病理性疼痛中西医结合诊疗方案中西医结合诊疗方案》。

本指南参照最新的国际、国内指南, 汇聚中医、西医相关领域专家的诊疗经验和研究成果编制而成, 力求以简明的语言阐释疾病不同阶段中西医治疗原则, 以期协助各级综合医院、中西医结合医院、中医院、基层医院等的临床医师实践应用以及开展相关临床研究, 其科学性、实用性和依从性等需要在临床实践中不断验证, 根据临床实践反馈意见进行更新完善。

2. 构建临床问题

在指南制定初期通过前期两轮问卷调查和专家深度访谈以及专家共识会议的形式构建了一下主要临床问题:

临床问题 1: 化疗所致周围神经病理性疼痛的诊断

临床问题 2: 化疗所致周围神经病理性疼痛的评估方法

临床问题 3: 化疗所致周围神经病理性疼痛的辨证分型

临床问题 4: 预防化疗所致周围神经病理性疼痛的中西医措施

临床问题 5: 治疗化疗所致周围神经病理性疼痛中西医诊疗方案与比较

临床问题 6: 治疗化疗所致周围神经病理性疼痛应该推荐的中西医结合联合方案

临床问题 7: 治疗化疗所致周围神经病理性疼痛可以参考的中西医结合联合方案

临床问题 8: 针对化疗所致周围神经病理性疼痛的患者调护措施

3. 资金资助及利益冲突情况

本指南受国家临床重点专科建设项目中日友好医院匹配经费资助。

本指南项目组成员在项目正式启动前均签署了“利益冲突声明书”，且已存档。本诊疗方案制定过程中“无利益冲突”，为此不会成为本诊疗方案制定的偏倚来源，无需进一步处理，已在正式工作开始前在会议上公开了利益声明和评价结果，即所有参与本诊疗方案制定的成员均和药品生产企业没有任何经济利益往来。

本指南将在临床应用中进一步完善并及时进行更新。

化疗所致周围神经病理性疼痛中西医结合防治指南

1. 范围

本文件界定了化疗所致周围神经病理性疼痛的定义及诊断标准,明确了发病机制及中医辨证分型,从预防、治疗、调护推荐了中西医结合方案。

本文件适用于各级综合医院、中西医结合医院、中医院、基层医院等的肿瘤临床医师实践应用以及开展相关临床研究。

2. 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本指南必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本使用于本文件;不住日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

《美国临床肿瘤学协会(ASCO)成人癌症患者化疗引起的周围神经病变的预防和管理指南》(美国临床肿瘤学会,2021年)

《周围神经病理性疼痛诊疗中国指南》(美国临床肿瘤学会,2020年)

《国际疼痛学会有关神经病理性疼痛的诊断标准》(国际疼痛学会,2017年)

《NCI-CTCAE 外周感觉神经障碍》(美国国立卫生研究院,2009年)

《WHO 化疗周围神经毒性》(世界卫生组织,1979年)

《Levi 奥沙利铂专用神经毒性分级》(国际疼痛学会,2017年)

《癌性疼痛 NRS 评分标准》(美国疼痛学会,1976年)

《CIPN 自我报告调查问卷》(国际疼痛学会,2005年)

《中医临床路径和诊疗方案》(年国家中医药管理局,2017)

3. 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

化疗所致周围神经病理性疼痛(Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathic Pain, CIPNP): 是指化学药物引起的外周神经毒性的主要表现,常见四肢远端对称性的疼痛、麻木感、触觉异常,严重者可能累及四肢近端,伴有腱反射消失或运动失调。

化疗所致周围神经毒性(Chemotherapy-induced Peripheral Neurotoxicity, CIPN): 是使用化疗药物的常见并发症之一,其具有剂量依赖性。CIPN可引起患者感觉、运动和自主神经系统功能障碍,常伴有神经病理性疼痛,对患者的治疗效果和生活质量造成不良影响,严重者使患者减轻用药量甚至不得不终止化疗。

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP): 由神经系统原发性损害和功能障碍所激发或引起的疼痛。

痹证(Bì Zhèng): “痹”有闭阻不通之义,因风、寒、湿、热等外邪侵袭人体,闭阻经络,气血不能畅行,引起肌肉、筋骨、关节等酸痛、麻木、重着、伸屈不利,甚或关节肿大灼热等为主要临床表现。临床根据病邪偏胜和症状特点,分为行痹、痛痹、着痹和热痹。

4. 诊断

临床问题 1: 化疗所致周围神经病理性疼痛的诊断

临床问题 1.1: 化疗所致周围神经病理性疼痛的定义及发病率

推荐意见: 化疗所致周围神经病理性疼痛 (Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathic Pain, CIPNP) 是指化学药物引起的外周神经毒性的主要表现, 常见四肢远端对称性的疼痛、麻木感、触觉异常, 严重者可能累及四肢近端, 伴有腱反射消失或运动失调^[1,2]。多种抗肿瘤药物均可引起周围神经病理性疼痛, 常见的有紫杉类 (紫杉醇、多西他赛), 铂类 (奥沙利铂、顺铂等), 长春花碱类 (长春新碱、长春瑞滨等), 及蛋白酶体抑制剂 (硼替佐米等), 见表 1。

表 1 不同药物引起的周围神经病理性疼痛发生率

化疗药物	发生率
紫杉醇	62% (重度 6%)
多西他赛	单药 75 mg/m ² 外周感觉神经症状 24%
奥沙利铂	82% (12%为功能障碍)
顺铂	累积剂量大于 300 mg/m ² , 发生率明显增加 (12%~85%)
长春新碱	发生率与单次剂量及总剂量成正比, 累计剂量大于 25 mg 或年龄大于 40 岁者发生率较高, 约 20%
硼替佐米	30%~60%

临床问题 1.2: 化疗所致周围神经病理性疼痛的发病机制

推荐意见: CIPNP 的发病机制复杂, 包括组织、细胞结构改变和功能异常。常见的机制包括离子通道改变、外周敏化、中枢敏化、下行抑制系统功能降低、神经胶质细胞活化等^[3]。

多种抗肿瘤药物均可引起周围神经病理性疼痛, 常见的有紫杉类 (紫杉醇、多西他赛), 铂类 (奥沙利铂、顺铂等), 长春花碱类 (长春新碱、长春瑞滨等), 及蛋白酶体抑制剂 (硼替佐米等)。

紫杉类化疗药导致神经轴突微管结构的破坏、轴突运输中断, 初级传入神经元线粒体功能障碍和自由基的产生、离子通道紊乱、星形胶质细胞激活等也与紫杉类导致的 CIPNP 发病相关。铂类化疗药导致 CIPNP 主要损伤背根神经节, 造成神经元细胞凋亡从而引起神经毒性发生, 其机制与核 DNA 和线粒体 DNA 的损伤、氧化应激反应有关。长春新碱诱导 CIPNP 的主要机制包括内源性阿片类相关受体的改变、线粒体中钙离子含量增加、脊髓背角突触结构重塑及分裂原活化的蛋白激酶的改变^[4, 5]。

临床问题 1.3: 化疗所致周围神经病理性疼痛的诊断标准

推荐意见: CIPNP 属癌症治疗后慢性疼痛范畴 (ICD-11:MG30.11), 目前仍缺乏严格的诊断标准, 主要表现感觉神经损伤及自主神经功能障碍, 诊断依赖于详尽的病史、系统的体格检查及必要的神经电生理等相关辅助检查。指南组织中、西医肿瘤、疼痛学专家讨论后, 提出 CIPNP 的诊断标准:

以周围神经病理性疼痛目前国际疼痛学会(International Association for the Study of Pain, IASP)存在明确诊断标准^[6]为基础,结合 CIPNP 发病特点增加诊断条件,提出化疗所致周围神经病理性疼痛诊断标准,为临床诊断提供参考。

根据国际疼痛学会有关神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)的诊断标准^[7]:(1)疼痛区域符合躯体感觉神经的解剖分布;(2)病史提示周围感觉系统存在相关损害或疾病;(3)神经系统检查证实疼痛分布区域至少存在1项体征与神经损害或疾病相关;(4)至少1项辅助检查证实躯体感觉系统存在相关损害或疾病。同时符合上述(1)~(4)项标准,可确诊为NP;符合上述(1)、(2)、(3)或(1)、(2)、(4)标准,为很可能的神经病理性疼痛;符合上述(1)和(2)项标准,但缺乏体征及辅助检查的证据,为可能的神经病理性疼痛。

化疗所致周围神经病理性疼痛是NP的一种特殊类型,建议以NP的诊断标准为基础,结合CIPNP的发病特点进行诊断:(1)应用了具有潜在周围神经毒性的化疗药物;(2)疼痛部位为周围神经支配区域;(3)伴有感觉异常的疼痛(麻木)、无力或运动障碍症状。

临床问题 2: 化疗所致周围神经病理性疼痛的评估方法

关于CIPNP的分级评估尚未形成统一标准,临床应用较为广泛的分级评价工具包括北美北美和加拿大肿瘤协作组制定的美国国立癌症研究所药物常见毒性分级标准(National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, NCI-CTC)、世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出的“WHO 分级标准”以及奥沙利铂专用的Levi 评级工具等。

关于CIPNP的症状评估可以参考癌性疼痛NRS评分标准或者欧洲癌症患者生活质量研究与治疗组织的CIPN自我报告调查问卷(European Organization for Research and Treatment of Cancer CIPN, EORTC QLQ-CIPN 20)。

分级评估详见表 2。

表 2 CIPNP 分级评价

分级标准	1	2	3	4
NCI-CTCAE 外周感觉神经障碍	无症状;没有深肌腱反射或感觉异常	中度症状;影响工 具性日常生活活动	重度症状;个人自理能力受限	危及生命的,需要急性干预的
WHO 化疗周围神经毒性	感觉异常或腱反射减退	严重感觉异常或轻度无力	不能忍受的感觉异常或显著运动障碍	瘫痪
Levi 奥沙利铂专用神经毒性分级	感觉异常或感觉迟钝,1周内可完全消退	感觉异常或感觉迟钝,14天内可完全消退	感觉异常或感觉迟钝,21天内可完全消退	感觉异常或感觉迟钝,伴有功能障碍

症状评估可选择数字评分法^[8](Numeric Rating Scale, NRS)从1950年开始应用于临床进行各类疼痛程度的评估,用0~10之间的数字表示疼痛强度,适用于老年人和文化程度较低者。CIPNP的主观评价通常也可以选用NRS评分,包括度洛西汀(Ellen M. JAMA. 2013 Apr 3;309(13):1359-67.)在内的多项临床研究均参考NRS评分对CIPNP进行评估。EORTC-QLQ-CIPN 20是一种自我报告调查问卷,由

于医生和患者对疾病的理解不一致可能导致对 CIPNP 的不同评估结果，特别是涉及到感觉障碍时，两个群体评估结果间具有明显差异。旨在揭示两个群体评估结果间差异的研究显示，EORTC-QLQ-CIPN 20 感觉评分总体上与 NCI-CTAEC 感觉评分具有较高的相关性，在实际工作中对 CIPNP 相关感觉障碍严重程度的可靠评估，应将临床症状与专业评估相结合。

临床问题 3：化疗所致周围神经病理性疼痛的辨证分型

推荐意见：CIPNP 患者在临床中主要表现为麻木不仁、疼痛、软弱无力，应属中医“寒痹”范畴。《素问·五脏生成》：指出痹证因外邪侵袭人体，闭阻经络，气血不能畅行，引起肌肉、筋骨、关节等酸痛、麻木、重着、伸屈不利等临床表现。《医学原理》指出：“有气虚不能导血荣养筋脉而作麻木者，有因血虚无以荣养筋肉，以致经隧涩而作麻木者”。阐明了经络不通，血不荣筋是发为麻木、疼痛的主要病机。

CIPNP 这一疾病是随着恶性肿瘤患者化学治疗的出现的并发症，其主要病机可以归结为化疗药物峻伤气血，邪阻脉络，血不荣筋，则肢端麻木；脉络空虚，卫气不达四末，则遇风寒麻木加重。故病机可概括为“气虚络痹，血不荣筋”，证型可归属“阳虚络阻证”。

针对 CIPNP 治疗，临床研究基本围绕温经通络、益气活血等治法开展。但不同阶段治则应有所侧重，预防阶段重在益气活血、治疗阶段重在温经通络。

5. 预防

临床问题 4：预防化疗所致周围神经病理性疼痛的中西医措施

推荐意见：

《ASCO 化疗引起周围神经病变预防管理指南》未推荐任何药物用于预防 CIPNP。在临床试验范围之外，不推荐以下预防 CIPN 干预措施：冷冻疗法、加压疗法、运动疗法等物理性刺激疗法（虽然初步证据表明这些干预措施可能受益，但需要更大样本量的确定性研究来确认疗效并阐明风险）及干预药物：全反式视黄酸、氨磷汀、阿米替林、大麻素、卡马西平、加巴喷丁/普瑞巴林、二甲双胍、米诺环素、N-乙酰半胱氨酸、尼莫地平、维生素 B、维生素 E 等。

西医的神经营养剂、抗氧化剂/细胞保护剂和钙镁合剂通过不同等级的临床研究已证实在预防 CIPNP 上具有一定疗效。随着中医药循证医学不断发展，越来越多的临床研究报道中医药配合神经营养剂、抗氧化剂和钙镁合剂可以进一步降低外周神经病理性疼痛发生率，改善生存质量，提高患者对化疗耐受性和依从性。中医药治疗给药途径多，外治法更直接作用患部，安全快捷，对预防化疗所致外周神经毒性方面疗效显著。

推荐方案一：黄芪桂枝五物汤 联合 神经营养剂

推荐药物 1：黄芪桂枝五物汤（经方）

（黄芪 30g、桂枝 9g、芍药 9g、生姜 18g、大枣 15g）

（证据级别 A，推荐强度 强推荐）

治则治法：益气温经，活血通痹

功效相近中成药：黄芪颗粒联合桂枝颗粒

黄芪颗粒（黄芪）

功效：补气固表，利尿，托毒排脓，生肌。

桂枝颗粒（桂枝、白芍、甘草、生姜、大枣）

功效：桂枝颗粒，解肌发表，调和营卫。

证据描述：一项系统评价及 Meta 分析^[9]纳入 11 个研究，共计 761 例患者，对化疗+黄芪桂枝五物汤组和单纯化疗组进行 Meta 分析，结果显示，RR=0.55，95% CI: (0.48, 0.62)，P<0.00001，说明黄芪桂枝五物汤治疗组的周围神经毒性总发生率明显低于对照组。

推荐药物：神经营养剂

推荐药物 2：甲钴胺片（证据级别 A，推荐强度 强推荐）

现代药效研究：该药物能够有效促进机体神经系统中神经髓鞘及卵磷脂的形成，从而对轴突再生、促进神经生长产生较强的刺激。

用法：0.5mg /次，3 次/d，口服。

适应症：用于开始或正在应用高危方案化疗患者。

证据描述：一项随机对照临床研究^[10]将 72 例肺癌患者随机分为观察组（36 例）和对照组（36 例）。对照组患者给予 TP 方案进行治疗，观察组在此基础上另给予维生素 B1 联合甲钴胺。结果显示，在治疗 3 个周期后、治疗 6 个周期后、化疗结束 2 个月后及化疗结束 6 个月后，观察组神经毒性发生率均明显低于对照组（P<0.05）。治疗期间，观察组患者出现外周神经毒性的时间晚于对照组（P=0.031<0.05），紫杉醇用量明显大于对照组（P=0.038<0.05）。化疗后，观察组腓神经 SNCV、腓神经 MNCV、正中神经 SNCV 及正中神经 MNCV 均明显高于对照组（P<0.05）。

推荐药物 3：复方曲肽注射液（证据级别 B，推荐强度 强推荐）/单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液（证据级别 B，推荐强度 强推荐）

现代药效研究：复方曲肽注射液含有治疗神经损伤及其引起的脑功能障碍后遗症的曲克芦丁、活性多肽、多种氨基酸、多种神经节苷脂等活性物质，能抑制血小板的聚集，有防止血栓形成的作用。能调节和改善脑代谢，能加速病变、损伤的神经组织的再生修复，有神经功能恢复和清除神经病变症状作用。单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液具有保护神经系统免受神经毒性物质损伤并促进神经重塑的作用，多用于中枢及外周神经系统病变的治疗。

用法：复方曲肽注射液 10 ml+5%葡萄糖注射液 100 ml，1 次/d，静脉点滴。

单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液 20~40mg/d，一次或分次肌注或缓慢静脉滴注。

适应症：用于开始或正在应用高危方案化疗患者，尤其可用于急性 CIPNP 的预防及治疗。

证据描述：一项临床研究^[11]采取奥沙利铂化疗治疗的恶性肿瘤患者 56 例，随机分为对照组（28 例），采取 mFOLFOX6 化疗方案，观察组（28 例），在对照组基础上联合复方曲肽注射液治疗。结果显示观察组 2 级、3 级外周神经毒性发生率均低于对照组（P<0.05）；观察组外周神经毒性出现时间晚于对照组（65.23 ± 4.82 h vs 38.21 ± 2.54 h；P<0.05）。

一项随机、安慰剂对照、双盲临床试验研究^[12]纳入了 206 例接受紫杉醇方案化疗的乳腺癌患者，观察组静脉注射单唾液酸四己糖神经节苷脂（GM1），对照组予安慰剂，随访时间超过 1 年，结果显示 GM1 组按照 CTCAE 量表评估中 1 级或以上的外周神经毒性发生率显著较低（14.3% vs 100.0%，P<0.01）。此外，根据东部肿瘤协作组神经病变量表评估显示感觉神经病变发生率（26.4% vs 97.8%，P<0.01），运动神经病变发生率（20.9% vs 81.5%，P<0.01）均在 GM1 治疗后有效降低。

推荐方案二：通络蠲痹汤/参芪扶正注射液 联合 还原型谷胱甘肽

推荐药物 1：通络蠲痹汤（经方）

（生黄芪 20g、桂枝 9g、艾叶 15g、红花 9g、赤芍 9g、川芎 9g、当归 9g、宣木瓜 9g、蚕砂 3g）

(证据级别 A, 推荐强度 强推荐)

治则治法: 益气通络, 和血止痛

功效相近中成药: 芪丹通络颗粒 (黄芪、当归、桂枝、赤芍、川芎、丹参、附子、细辛、土茯苓、知母等)

功效: 活血温阳,通络止痛。用于治疗糖尿病周围神经病变属气虚血瘀、寒凝脉阻证。

药理作用: 通络蠲痹汤能改善微循环的血流, 提高神经传导速度, 保护髓鞘变性; 同时可以改善受损神经的微循环, 保护神经元, 促进神经纤维再生。

适应症: 开始或正在应用含有紫杉类方案化疗患者, 肌肤寒凉疼痛, 脉涩紧者。

用法: 外用。使用时加热水至 3000 ml, 暴露手足, 利用药液蒸汽熏蒸片刻至水温降至 38~40℃时, 四肢浸泡至腕关节及踝关节以上 5 cm, 每次浸泡时间约 25 min, 每日 1 次, 连续 21 d。

证据描述: 60 例接受含致周围神经毒性化疗药的肿瘤患者被随机分为两组, 治疗组与对照组。对照组在化疗的第 1 天口服甲钴胺 0.5 g, 3 次/d, 连续 14 d, 治疗组在化疗的第 1 天起予通络蠲痹汤外洗 14 d。结果显示, 治疗组神经毒性发生率明显低于对照组 (36.7% vs 70%, $P=0.037<0.05$); 治疗组第 21 天血清 NGF 水平明显高于对照组 ($P=0.000<0.01$) [13]。

推荐药物 2: 参芪扶正注射液 (证据级别 B, 推荐强度 强推荐)

药理作用: 黄芪还能够通过提高 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 及过氧化氢酶 (CAT) 活性, 降低 MDA 含量发挥抗氧化应激功能, 从而促进糖尿病大鼠周围神经损伤修复, 提高周围神经传导速度。党参则具有调节免疫, 增加骨髓造血, 抑制血小板聚集, 改善周围组织微循环作用, 与黄芪合用能增加抗肿瘤疗效, 并减低化疗所致的毒副作用。

用法: 参芪扶正注射液: 每次 250 ml, 静脉滴注, 每日 1 次, 每化疗周期连续静滴 5d。

适应症: 用于开始或正在应用高危方案化疗患者, 神疲乏力, 少气懒言, 自汗眩晕者。

证据描述: 一项随机对照临床研究^[14]纳入 90 例晚期结肠癌患者, 随机分为观察组和对照组, 每组 45 例, 两组均接受含奥沙利铂的 mFOLFOX6 化疗方案治疗, 对照组在化疗期间同步给予神经妥乐平(牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物片)治疗, 观察组在对照组治疗基础上给予参芪扶正注射液治疗。结果显示, 观察组化疗 2 个周期、4 个周期周围神经毒性反应分级均明显低于对照组 ($P<0.05$), 神经毒性反应发生率亦明显低于对照组 (33.3% vs 53.3%; 53.3% vs 73.3%; $P<0.05$)。两组化疗 2 个周期、4 个周期感觉神经传导速度及动作电位波幅均较化疗前明显降低 ($P<0.05$), 且观察组以上时间点的上述指标均明显高于对照组 ($P<0.05$)。

推荐药物 3: 还原型谷胱甘肽 (证据级别 A, 推荐强度 强推荐)

现代药效研究: 还原型谷胱甘肽是机体防御各类氧化反应的重要物质, 其结构中含有巯基, 能够将机体受侵害时生成的 H₂O₂ 还原为 H₂O, 从而保护神经细胞。

用法: 还原型谷胱甘肽 1800 mg+5%葡萄糖 250 ml, 静脉注射。

适应症: 用于开始或正在应用高危方案化疗患者。

证据描述: 一项 Meta 分析^[15]共纳入 19 项 RCTs, 共计 1436 例患者, 结果显示, 还原型谷胱甘肽组总的神经毒性发生率、严重神经毒性发生率及累积神经毒性发生率均低于对照组。亚组分析显示, 与高剂量还原型谷胱甘肽 (3 g/m²) 相比, 低剂量的还原型谷胱甘肽 (1.5 g/m²) 即可显著降低总神经毒性及严重神经毒性发生率。

6. 治疗

临床问题 5: 治疗化疗所致周围神经病理性疼痛中西医诊疗方案与比较

临床问题 5.1: 度洛西汀的疗效和存在的问题

推荐意见: 参照《ASCO 化疗引起周围神经病变预防管理指南》不推荐在临床试验范围之外治疗 CIPN 应用的干预措施及药物: 运动疗法、加压疗法、氯胺酮的局部凝胶、口服大麻素等。自 2014 年至今, 度洛西汀是唯一一个被 ASCO 指南推荐使用在 CIPNP 治疗中的药物。

存在问题: 治疗手段比较单一, 其抗抑郁药身份的患者接受度、中枢神经系统、消化系统不良反应、以及其有限疗效(度洛西汀 58%vs 安慰剂 38%) 都成为亟待增效的热点。

临床问题 5.2: 中医治疗的优势与特点

推荐意见: 中医药在辨证施治的基础上, 已广泛地运用于临床治疗化疗所引起的周围神经毒性, 不同的方药口服在不影响化疗疗效的基础上, 能在一定程度上降低其发生率并缓解临床症状, 减少了跌倒和意外事件的发生。通过基础研究发现中药复方主要是通过多靶点作用从而减轻 DRG 神经元损伤。目前, 中医药在辨证施治原则指导下, 形成了“益气活血, 温经通络”为主要治则, 包括内服、外治、注射剂等给药方法。

自古中医倡导辨证用药原则, 其外治也不离此原则, 中药温浴或熏洗原理是通过局部热敷, 疏通皮脂腺、汗腺和毛孔的开口, 使药物直接到达病所发挥药效, 作用直接, 安全便捷, 且不影响口服药物代谢及疗效, 做到了“简, 便, 廉, 验”, 以达到以外治内之效。

临床问题 6: 治疗化疗所致周围神经病理性疼痛应该推荐的中西医结合联合方案

推荐方案: 度洛西汀联合温络通洗剂外洗、补阳还五汤口服

推荐药物 1: 度洛西汀 (证据级别 A, 推荐强度 强推荐)

治疗机制: 度洛西汀的作用机制为对 5-HT 和 NE 再摄取具有很强的抑制作用, 进而提升患者脊髓中以及大脑中的 5-HT 以及 NE 浓度, 加强上述两种神经递质在疼痛敏感及情感调控中发挥的作用, 增强患者机体承受疼痛的能力, 是目前临床唯一公认可改善 CIPN 所致神经疼痛的药物。

用法: 起始剂量 30 mg/d, 维持剂量 60 mg/d, 4 周为 1 疗程。

适应症: 用于正在应用高危方案化疗患者并已经出现轻度或中度 CIPNP 患者。

证据描述: 一项随机、双盲、安慰剂对照临床试验^[16] 纳入 231 例接受紫杉醇类或奥沙利铂化疗出现周围神经病理性疼痛的患者, 分为度洛西汀组和安慰剂组, 5 周后进行患者疼痛评分 (NCI-CTCAE 0~10 分), 结果显示度洛西汀组 59% 患者疼痛评分降低 (安慰剂 38%), 且较安慰剂组疼痛评分降低了 0.73 分 (95% CI: 0.26, 1.20)。

推荐药物 2: 补阳还五汤 (经方)

(证据级别 A, 推荐强度 强推荐)

药物组成: 黄芪生 30g、当归尾 12g、赤芍 9g、地龙 3g、川芎 6g、红花 6g、桃仁 6g

治则治法: 益气温阳、通经活络

用法: 1500ml 水煎取 500 ml, 分 3 次口服, 1000 ml 熏洗患部进行浸泡 30 min, 中药连续治疗 4 周,

28d。

适应症：用于正在应用含有紫杉类方案化疗患者并已经出现轻度或中度 CIPNP 患者。

证据描述：一项系统评价补阳还五汤 (BYHWT) 预防奥沙利铂所致周围神经毒性 (OIPN) 的疗效及安全性结果显示，共纳入共 489 例患者，8 个 RCT 研究，BYHWT 组与对照组在 OIPN 总发生率、严重 OIPN 发生率及外周神经传导速度方面具有统计学差异；BYHWT 组与甲钴胺组在 OIPN 总发生率及严重 OIPN 发生率方面具有统计学差异。纳入所有研究均未发现与 BYHWT 相关的不良反应发生^[17]。

临床问题 7：治疗化疗所致周围神经病理性疼痛可以参考的中西医结合联合方案

参考方案 1：抗癫痫药（证据级别 C，推荐强度 弱推荐）：

加巴喷丁，起始剂量 100~300 mg/d，维持剂量 1200~3600 mg/d。

普瑞巴林，起始剂量 75~150 mg/d，维持剂量 150~600 mg/d。

卡马西平，起始剂量 100 mg/d，维持剂量 600~1200 mg/d。

证据描述：研究发现抗癫痫药有阻断通道的作用，并能够改善各种原因引起的神经痛，有研究发现卡马西平的衍生物奥卡西平可防治奥沙利铂周围神经毒性，普瑞巴林可减轻紫杉醇和长春新碱外周神经毒性，且作用呈剂量依赖性，不产生依赖和积累，可能与其钙通道阻断有关。加巴喷丁常被用来缓解外周神经毒性的疼痛，但进行随机双盲、安慰剂对照交叉实验发现加巴喷丁效果并不好于安慰剂。因此抗癫痫类药物在临床尚未被广泛认可，单考虑其广泛的临床应用及临床经验，专家组推荐保留抗癫痫药，并联合中医治疗增效。

参考方案 2：针刺（证据级别 B，推荐强度 弱推荐）

推荐意见：基于 2021 年《美国临床肿瘤学协会 (ASCO) 成人癌症幸存者化疗引起的周围神经病变的预防和管理指南》更新版,针灸为代表的物理性治疗方式并不被推荐，其主要原因是目前的临床研究质量及设计问题。但基于目前临床试验显示针灸是一种对 NP 治疗安全有效的治疗方法，相关的副作用很少且很小，但其总体研究质量参差不齐，存在偏倚风险，有效性有待于进一步验证。基于专家临床经验及讨论意见，本次指南认为虽然证据不足以推荐针灸防治 CIPN，但这也正为进一步的高质量研究提出要求及机遇。鉴于针灸的安全，临床医生可以酌情考虑。

用法：采用针刺治疗，基础方以足三里、气海、太白、合谷、曲池、太冲、八邪、八风等穴位为主，以益气养血，祛风通络。均取平补平泻法，针刺深度及角度参照《针灸学》，以“得气”为度，留针 30 min，治疗 5d 休息 2d。

证据描述：奥沙利铂化疗后引起周围神经病变的 80 例患者随机分为两组，其中对照组 40 例，患者采用单纯甲钴胺治疗，观察组 40 例患者则采用针刺，比较两组临床疗效差异。结果显示，观察组神经病变总有效率 70.00% (28/40)，高于对照组的 47.50% (19/40)， $P < 0.05$ ；治疗后周围神经毒性分级比较，观察组 1 级例数多于对照组，2 级的例数更少，有明显差异， $P < 0.05$ ^[18]。

参考方案 3：中医经典方剂

推荐药物：阳和汤（经方）（证据级别 B，推荐强度 弱推荐）

药物组成：熟地黄 30g、肉桂 5g、麻黄 3g、鹿角胶 15g、白芥子 15g、姜炭 6g、生甘草 6g

治则治法：温经散寒、除湿镇痛。

用法：1500 ml 水煎取 500 ml，分 3 次口服，1000 ml 熏洗患部进行浸泡 30 min，中药连续治疗 4 周，28 d。

证据描述：97 例奥沙利铂化疗导致外周神经毒性的结直肠癌患者随机分为治疗组 (49 例) 和对照组 (48 例)，对照组给与甲钴胺分散片 0.5 g，3 次/d，口服，治疗组在对照组基础上给予阳和汤口服加熏洗，结果

治疗组周围神经毒性分级、中医症候量表评分（乏力、麻木、疼痛、感觉障碍等）、生活质量评分（KPS）、血清神经生长因子水平（NGF）等指标均优于对照组，差异具有统计学意义^[19]。

参考方案 4：介入微创治疗

推荐意见 1：微创介入治疗（证据级别 C，推荐强度 弱推荐）。对于上述治疗手段效果不显著者，微创介入治疗可作为 CIPNP 的参考治疗手段。

推荐意见 2：周围神经纤维减压术（证据级别 C，推荐强度 弱推荐）。周围神经纤维减压术是周围神经病理性疼痛的常用治疗方法，用于 II 型复杂区域疼痛综合征、痛性糖尿病周围神经病变等。

推荐意见 3：脉冲射频治疗。脉冲射频是一种治疗或改善周围神经病变的一种介入手段，其机制为脉冲射频激发疼痛信号传入通路的可塑性改变，产生疼痛的抑制作用。

推荐意见 4：神经调控治疗（证据级别 C，推荐强度 弱推荐）。神经电刺激术是通过体内植入刺激电极和脉冲发生器，采用电刺激的形式对疼痛感觉的传导、呈递、形成等环节进行调制，达到减轻或消除疼痛的效果。

推荐意见 5：外周神经电刺激（证据级别 C，推荐强度 弱推荐）。外周神经电刺激（peripheral nerve stimulation, PNS）的镇痛机理与闸门控制机制激活有关，刺激外周神经纤维抑制了 C 纤维的活性，从而降低了脊髓后角神经元对伤害性刺激的反应。

7. 调护：

临床问题 8：针对化疗所致周围神经病理性疼痛的患者调护措施

1. 防护建议：

避免接触冷水、热水，在工作或日常生活时戴手套、穿袜子以保护双手，穿舒适的衣服或鞋子。

外出时注意保温，佩戴棉质的口罩、帽子等；夏季避免接触风扇和空调；

将患者床栏、柜子、门把手、输液架等金属物品上包裹布条或泡沫，避免直接接触，防止冷刺激。

禁忌饮酒，饮酒可使化疗引起的周围神经病变恶化。

对于糖尿病患者，尽量规范控制血糖，防治糖尿病叠加周围神经病变。

告知患者保持家里充分照明，以免摸黑摔倒。行走不稳时，步车或拐杖可以提供更多支持与照护。

2. 中医调护：

中医认为在饮食方面可适量食用辛温食品如牛羊肉、鱼肉、海参补充优质蛋白，进食莲藕、黑木耳、核桃、豆制品补充神经修复活性物质。

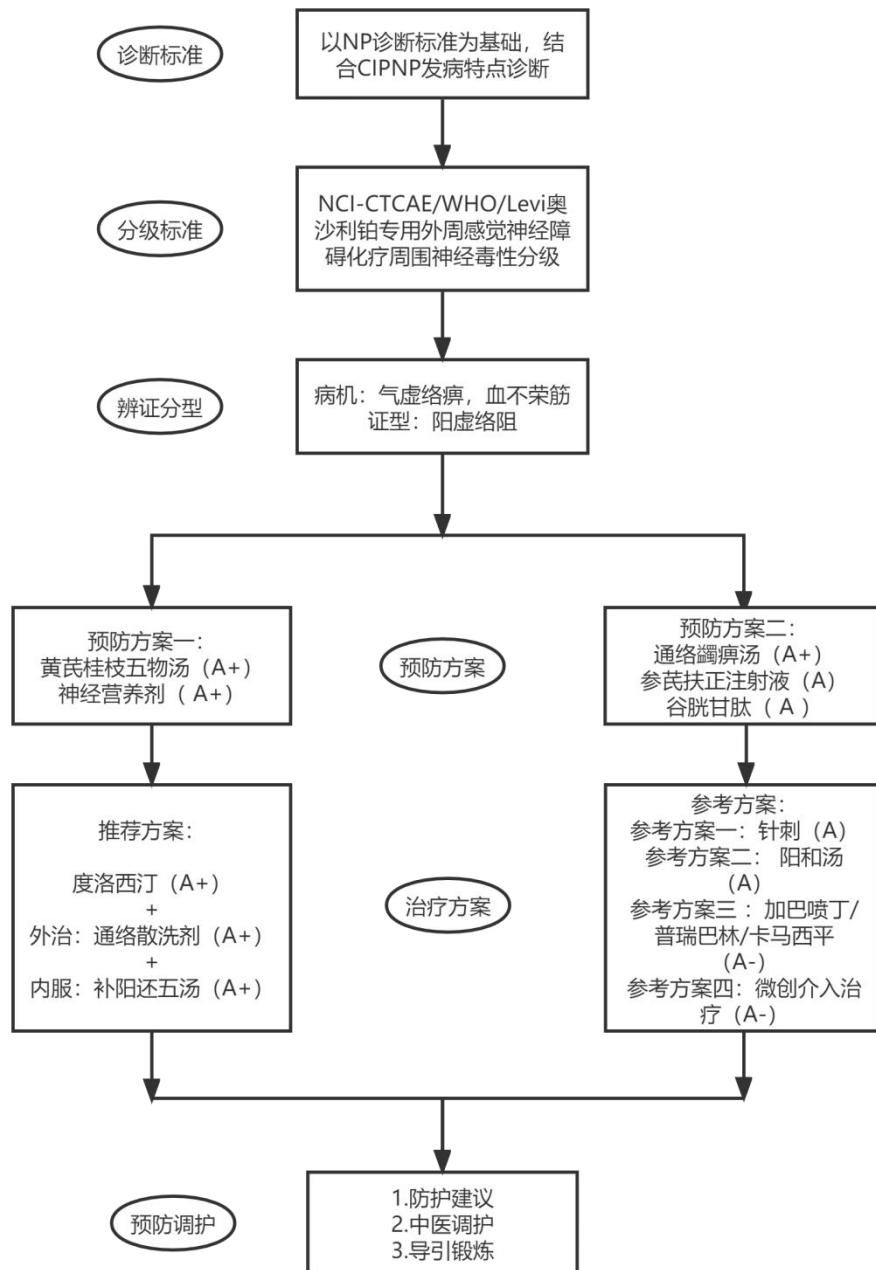
温经通络类药膳、代茶饮，如：羊肉萝卜汤、桂芪当归猪尾汤、当归芍桂茶等。

3. 导引锻炼：

适量锻炼八段锦、五禽戏等导引。

配合温水足浴，夹脊穴按摩促进末梢血液循环，改善麻木、疼痛等症状。

8. 指南流程图



附录 A

(资料性)

编制方法

1. 主要技术内容

1.1 编制依据和原则

(1) 本指南依据中华中医药学会关于中西医结合诊疗方案的制定程序进行编制。

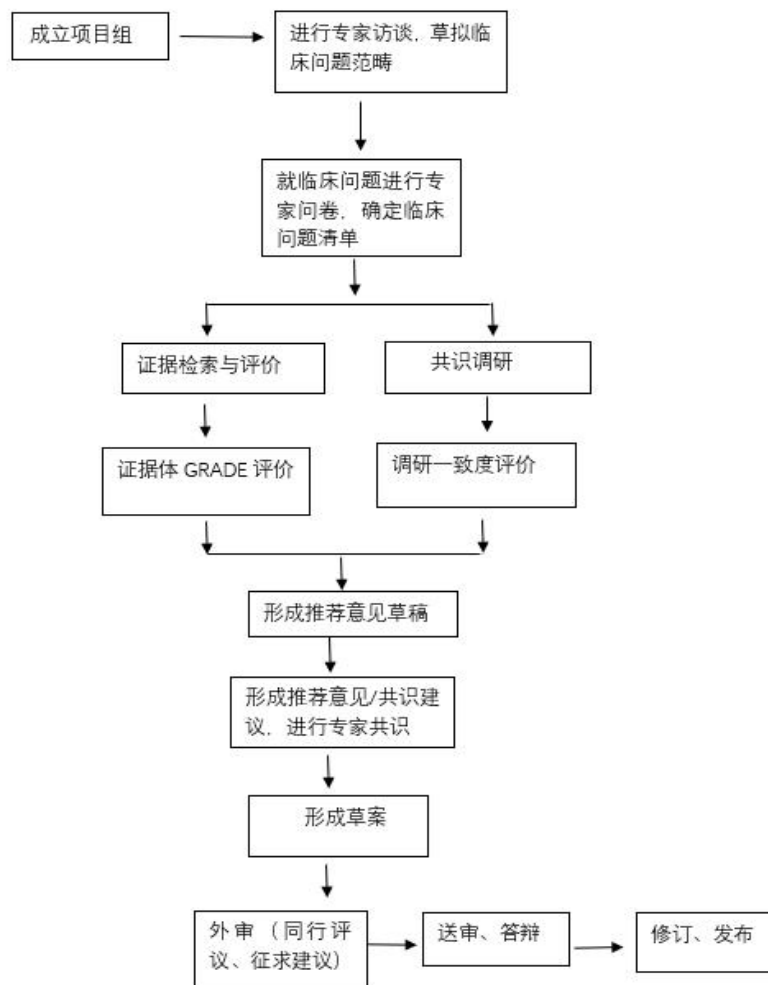
(2) 指南编制遵循的原则：主要以 GB/T 1. 1-2009《标准化工作导则》（第 1 部分：标准的结构和编写）为总指导原则。具体制定过程中对不同研究类型证据质量评价、证据质量分级及其相应的推荐意见形成、专家共识形成方法、共识初稿的自我评价等遵循相应的原则或标准。系统评价方法学质量评价采用 AMSTAR 2 进行评价；随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）的方法学质量采用 Cochrane 系统评价手册中的 ROB 工具进行评价；证据体质量评价和分级采用 GRADE；专家共识形成方法采用名义组法。

1.2 技术内容

本指南的编制严格按照规范步骤进行，首先成立项目组，开展 2 轮针对将近 100 名肿瘤内科、疼痛科中西医临床一线医生的问卷调研，遴选出重要的临床问题，对临床问题进行 PICO 结构化；根据凝练出的问题开展证据的检索、评价和综合，基于所形成的证据体，分别开展化疗所致周围神经病理性疼痛的 GRADE 证据质量评价和分级；基于分级结果，再次通过名义组法召开专家共识会议，形成推荐意见和确定推荐强度。

2. 编制过程

2.1 工作流程图



2.2 问卷调查

2.2.1 临床问题问卷调查

(1) 开展临床问题问卷调查，通过邮箱的形式发放问卷 100 份，涉及各个省份及不同级

(2) 关注的临床问题主要有 3 个：①中西医对化疗所致周围神经病理性疼痛的认识 ②中西医结合预防化疗所致周围神经病理性疼痛措施与方案 ③中西医结合治疗化疗所致周围神经病理性疼痛措施与方案

2.2.2 确定临床问题

(1) 通过访谈，形成初步临床问题清单，再进行问卷调研，确定最终的临床问题清单。

(2) 具体临床问题见表 2。

表 2 临床问题清单

序号	临床问题	票数	投票轮数
1	化疗所致周围神经病理性疼痛的概念是什么？	×	1
2	化疗所致周围神经病理性疼痛的发病机制是什么？	×	1
3	中医对化疗所致周围神经病理性疼痛如何认识？	×	1
4	化疗所致周围神经病理性疼痛的诊断标准与评估方法？	×	1
5	中西医预防化疗所致周围神经病理性疼痛的措施与具体方案？	×	1
6	针对化疗所致周围神经病理性疼痛的患者，是否推荐联合预防方案？	×	1
7	针对化疗所致周围神经病理性疼痛，中西医疗法的方案与比较： 7.1 度洛西汀的疗效和存在的问题有哪些？ 7.2 中医外治法的疗效和优势有哪些？ 7.3 中药内服的疗效和优势有哪些？ 7.4 针对化疗所致周围神经病理性疼痛的中西医结合治疗推荐方案有哪些？ 7.5 针刺对化疗所致周围神经病理性疼痛是否有效？ 7.6 根据中医理论，还有哪些经典方剂可适用于化疗所致周围神经病理性疼痛治疗？ 7.7 介入微创治疗对化疗所致周围神经病理性疼痛的推荐方法有哪些？	×	1
8	针对化疗所致周围神经病理性疼痛的患者，有哪些调护措施？	×	1

2.3 证据检索与综合

(1) 证据的检索：主要通过采用计算机进行检索。

1) 英文库选用 MEDLINE、COCHRANE 图书馆、EMbase、ClinicalTrial.gov 等, 以“Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathic Pain, CIPNP”等为主题词、关键词进行检索, 检索建库至 2022 年 8 月的文献。

英文数据库检索式:

“Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathic Pain” AND “Preventive medicine”
AND “Chinese medicine”

“Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathic Pain” AND “Treatment” AND
“chinese medicine”

“Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathic Pain” AND “Care” AND “chinese
medicine”

“Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathic Pain” AND “combination of chinese
and western medicine”

2) 中文库选用中国生物医学文献数据库 (Sinomed) web 版、中国知网 (CNKI)、维普期刊资源整合服务平台 (VIP)、万方数据知识服务平台 (Wanfang)、中国中医药文献数据库、中国临床指南等数据库, 分别以“化疗所致外周神经病理性疼痛”为检索词, 以及国内本领域知名专家的姓名为检索词, 检索建库年至 2018 年 6 月的文献。

中文数据库检索式:

“化疗所致周围神经病理性疼痛” AND “预防” AND “中医药”

“化疗所致周围神经病理性疼痛” AND “预防” AND “中西医结合” “化疗所致周围神经病理性疼痛” AND “治疗” AND “中医药”

“化疗所致周围神经病理性疼痛” AND “治疗” AND “中西医结合”

“化疗所致周围神经病理性疼痛” AND “调护” AND “中医药”

“化疗所致周围神经病理性疼痛” AND “调护” AND “中西医结合”

(2) 证据的筛选：研究的纳入标准：①文献中明确提及为“化疗所致外周神经病理性疼痛”、“化疗所致外周神经病变”。②干预措施：中医药单用或合并西医常规治疗。③对照措施：不做限定。④结局指标：不做限定。⑤研究设计类型：优先考虑随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）。通过 NoteExpress 文献管理软件进行题录和文献全文管理。

(3) 证据的综合：检索到发表的符合本次诊疗方案要求的文献 899 篇。两位项目组成员对立对纳入的 RCT 通过 Cochrane 风险偏倚评估（随机序列的生成、分配隐藏、结局评价者盲法、不完整数据、选择性报告结局以及其他偏倚）进行质量评价，如有分歧则通过协商或请第三方进行裁决。纳入的数据导入 Review Manager 5.3 软件。二分类变量用风险比（risk ratio, RR）的 95% 置信区间（confidence intervals, CI）表示，连续变量则用均值差（mean difference, MD）的 95% CI 表示。。

2.4 证据等级和推荐

本指南采用国际公认的证据分级和推荐标准，即 GRADE 系统。根据不同结局按照升降级因素对证据进行质量分级，然后对证据总体进行评级。通过 GRADEpro 工具对评价结果形成证据概要表。然后通过名义组法形成共识推荐意见或共识建议。名义组法均按照要求邀请了 ≥ 15 名相关专家进行讨论。意见的形成主要考虑的因素：证据质量、经济性、疗效、不良反应、病人可接受性以及其他。基于这些方面如果是形成有证据支持的“推荐意见”除了“C”格以外的任何 1 格票数超过 50%，则达成共识，可直接确定推荐方向及强度；若“C”格某一侧两格总票数超过 70%，则达成共识，可确定推荐方向，推荐强度为“弱”。

附录 B

(资料性)

证据评价及推荐级别

本指南针对化疗所致周围神经病理性疼痛缺乏有效防治手段这一临床问题入手，成立项目组，通过专家访谈、临床调研、文献梳理等手段，明确拟解决问题。基于2021年《ASCO化疗引起周围神经病变预防管理指南》更新版基础上，组织国内中西医肿瘤与疼痛专家组成指南意见专家委员会，筛选整理循证医学证据制订指南征求意见稿，随后由专家委员会进行多轮讨论并投票，直至达成指南形成指南。经学会审评公示后发布推广。投票意见的推荐级别分为6个等级，详见表B.1：

表B.1 专家委员会推荐级别

推荐等级	说明
(A+) 非常同意	除非出现一个明确且令人信服的替代方案，临床医生应遵循该项建议。
(A) 同意	临床医生应该遵循该项建议，但如果有其他方法符合患者偏好，可以适当调整治疗方案。
(A-) 同意但有较多保留意见	医生应根据自己经验决定是否采用这种结果“不确定”的治疗，但应时刻关注评估这类治疗损益比的最新研究以帮助临床决策。患者的意愿是决定治疗的关键因素。
(D) 不同意但有较多保留意见	
(D-) 不同意并有少许保留意见	
(D+) 完全不同意	

相应证据等级分为4个等级，详见表B.2：（参照GRADE证据质量评级）

表B.2 证据质量等级分级

证据质量等级	说明	研究类型
高质量	进一步研究也不可能改变该	大样本双盲RCT或中样本RCT的Meta分析得

	疗效评估结果的可信度。	出的与临床相关的结果。
中等质量	进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度，且可能改变该评估结果。	小样本RCT;未使用盲法的RCT,采用有效替代标志物(surrogate markers)的RCT。
低质量	进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度，且该评估结果很可能改变。	非随机对照研究,观察性(队列)研究,病例对照研究或横断面研究。
极低质量	任何疗效评估结果都很不确定。	个案报道,专家意见。

表B.3 证据概要表

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
黄芪桂枝五物汤对CIPNP发生率影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	采用黄芪桂枝五物汤口服或外洗熏蒸	西药或不采用中西医预防措施	疼痛症状改善情况
研究类型及数量	11个RCT			
效应值及可信区间	RR=0.55,95%CI (0.48,0.62)			
证据等级	A级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用黄芪桂枝五物汤口服或外洗熏蒸与西药或不采用中西医预防措施干预相比,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状效果明显。			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
甲钴胺片对CIPNP发生率影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	维生素B1联合甲钴胺	不采用中西医预防措施	疼痛症状改善情况
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	无			
证据等级	A级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用甲钴胺与不采用中西医预防措施干预相比,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状效果明显。			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
复方曲肽注射液对CIPNP发生率影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	复方曲肽注射液	不采用中西医预防措施	疼痛症状改善情况
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	无			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用甲钴胺与不采用中西医预防措施干预相比,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状效果明显。			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
与安慰剂相比单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液对CIPNP发生率影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液	安慰剂	疼痛症状改善情况
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	无			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用甲钴胺与安慰剂干预相比,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状效果明显。			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
与甲钴胺相比通络蠲痹汤对CIPNP发生率影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	通络蠲痹汤	甲钴胺	疼痛症状改善情况
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	无			
证据等级	A级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用通络蠲痹汤与甲钴胺干预相比,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状效果明显。			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
与神经妥乐平相比参芪扶正注射液对CIPNP发生率影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	参芪扶正注射液	神经妥乐平 (牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物片)	疼痛症状改善情况

研究类型及数量	1个RCT
效应值及可信区间	无
证据等级	B级证据
是否升级或降级	未升级或降级
升级或降级因素	无
结论	采用参芪扶正注射液与神经妥乐平干预相比,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状效果明显。

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
与安慰剂相比还原型谷胱甘肽对CIPNP发生率影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	还原型谷胱甘肽	不采用中西医预防措施或安慰剂	疼痛症状改善情况和不良反应
研究类型及数量	11个RCT			
效应值及可信区间	RR=0.62, 95%CI (0.51, 0.77)			
证据等级	A级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用还原型谷胱甘肽与安慰剂或不干预相比,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状效果明显。			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
与安慰剂相比度洛西汀对CIPNP缓解程度影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	度洛西汀	安慰剂	疼痛症状改善情况
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	无			
证据等级	A级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用中西医预防措施与不采用中西医预防措施干预相比,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状效果明显。			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
与安慰剂相比温络通洗剂对CIPNP缓解程度影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	温络通洗剂	安慰剂	疼痛症状改善情况
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	无			
证据等级	A级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用温络通洗剂与安慰剂干预相比,对改善化疗所致周围神经			

	病理性疼痛症状效果明显。
--	--------------

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
补阳还五汤对CIPNP缓解程度影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	补阳还五汤	神经妥乐平 或无	疼痛症状改善情况和不良反应
研究类型及数量	7个RCT			
效应值及可信区间	RR=0.50, 95%CI (0.40, 0.6)			
证据等级	A级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用补阳还五汤与神经妥乐平或无干预相比,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状效果明显。			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
与安慰剂相比加巴喷丁对CIPNP缓解程度影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	加巴喷丁	安慰剂	疼痛症状改善情况
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	无			
证据等级	C级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用加巴喷丁与安慰剂干预相比,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状效果并不好于安慰剂。			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
普瑞巴林对CIPNP缓解程度影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	普瑞巴林	无	疼痛症状改善情况
研究类型及数量	无			
效应值及可信区间	无			
证据等级	C级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用普瑞巴林,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状可能有效。			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
卡马西平对CIPNP缓解程度影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛	采用中西医预防措施	无	疼痛症状改善情况

	痛的患者			
研究类型及数量	无			
效应值及可信区间	无			
证据等级	C级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用卡马西平,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状可能有效。			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
与甲钴胺相比加针刺对CIPNP缓解程度影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	针刺	甲钴胺	疼痛症状改善情况
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	无			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用针刺与甲钴胺相比,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状效果明显。			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
与甲钴胺相比阳和汤对CIPNP缓解程度影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	阳和汤	甲钴胺	疼痛症状改善情况
研究类型及数量	1个RCT			
效应值及可信区间	无			
证据等级	B级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			
结论	采用阳和汤与甲钴胺相比,对改善化疗所致周围神经病理性疼痛症状效果明显。			

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
介入微创治疗对CIPNP缓解程度影响如何?	化疗所致周围神经病理性疼痛的患者	介入微创治疗	无	疼痛症状改善情况
研究类型及数量	无			
效应值及可信区间	无			
证据等级	C级证据			
是否升级或降级	未升级或降级			
升级或降级因素	无			

结论

介入微创治疗可作为CIPNP的参考治疗手段

参 考 文 献

- [1] Finnerup N B, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice[J].Pain 2016,157(8):1599-1606.
- [2] Girach A, Julian T H, Varrassi G, et al. Quality of Life in Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review[J]. Pain Res Manag,2019,2019:2091960.
- [3] 周围神经病理性疼痛诊疗中国指南[J].中国疼痛医学杂志,2020,26(05):321-328.
- [4] Colvin L A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now?[J].Pain,2019,160 Suppl 1:S1-S10.
- [5] 徐革, 连娜琪, 于洋, 等. 化疗药所致周围神经病变发生机制和治疗的研究进展[J].医学综述,2020,26(18):3601-3605.
- [6] Treede R D, Jensen T S, Campbell J N, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes[J].Neurology,2008,70(18):1630-1635.
- [7] Jordan K, Feyer P, Höller U, et al. Supportive Treatments for Patients with Cancer. Dtsch Arztebl Int[J].2017,114(27-28):481-7.
- [8] Connelly M, NeVille K. Comparative Prospective Evaluation of the Responsiveness of Single-Item Pediatric Pain-Intensity Self-Report Scales and Their Uniqueness From Negative Affect in a Hospital Setting[J].Pain,2010,11:1451-1460.
- [9] 陈姗姗. 黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂周围神经毒性的系统评价及 Meta 分析[D].南京中医药大学,2018.
- [10] 童武松. 维生素 B1 联合甲钴胺预防肺癌患者紫杉醇化疗所致外周神经毒性的研究[J].实用癌症杂志,2019,34(06):974-977.
- [11] 胡毅. 复方曲肽注射液预防奥沙利铂周围神经毒性的临床观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(28):31-32.
- [12] Yanhong Su, Jiajia Huang, Shusen Wanget al. The Effects of Ganglioside-Monosialic Acid in Taxane-Induced Peripheral Neurotoxicity in Patients with Breast Cancer:A Randomized Trial [J].J Natl Cancer Inst,2020,112(1):55-62.
- [13] 李崇慧, 师悦, 黄仁宝, 等. 通络蠲痹汤外洗防治化疗药物导致周围神经毒性临床观察[J].辽宁中医杂志,2018,45(04):735-737.
- [14] 邢智伟, 乔晓娟, 石秀换, 刘彩霞. 参芪扶正注射液联合神经妥乐平防治晚期结肠癌患者含奥沙利铂方案所致蓄积性周围神经毒性的效果及对氧化应激的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(12):1299-1304+1310.
- [15] 司倩, 陈楠, 刘相端. 还原型谷胱甘肽预防化疗所致神经毒性的 Meta 分析[J].现代肿瘤医学,2019,27(24):4462-4467.
- [16] Ellen M Lavoie Smith , Herbert Pang, Constance Cirrincione, Stewart Fleishman, etc. Effect of

duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial[J].JAMA,2013,309(13):1359-67.

[17] 魏晓晨,王慧,朱立勤,王春革,邓琦,李新.补阳还五汤预防奥沙利铂所致周围神经毒性疗效及安全性的系统评价[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(22):186-190.

[18] 陈为斌. 针刺对大肠癌患者奥沙利铂化疗引起周围神经病变的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(05): 144-145.

[19] 何秀云, 李世杰. 阳和汤加减治疗结直肠癌奥沙利铂化疗相关外周神经毒性的临床观察[J]. 四川中医, 2019,37(09):101-104.