

神经节苷脂预防奥沙利铂周围神经毒性的研究



曹梦苒, 华海清, 秦叔逵

Protective Effects of Monosialoganglioside on Oxaliplatin-induced Chronic Sensory Neurotoxicity

CAO Mengran, HUA Haiqing, QIN Shukui

Department of Medical Oncology, Cancer Center of PLA, 81 Hospital of PLA, Nanjing 210002, China

Corresponding Author: QIN Shukui, E-mail: qinsk@cscsco.org.cn

Abstract: Objective To observe the protective effects of monosialoganglioside on oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity. **Methods** Sixty-eight patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy were randomly divided into treatment group($n=38$, monosialoganglioside, 40 mg/d, 3d) and control group($n=30$, fursultiamine, 50 mg, orally bid, three times a day, continuous medication) to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity. The acute and cumulative sensory neurotoxicity, chemotherapeutic effect and adverse reactions in two groups after chemotherapy were assessed. **Results** The incidence of acute sensory neurotoxicity in monosialoganglioside group was significantly lower than that in control group(5.3% vs. 26.7%, $P=0.013$). The incidence of cumulative sensory neurotoxicity in control group was 63.3%(19/30), with grade 1-2 in 15 cases, grade 3 in 3 cases and grade 4 in 1 case, significantly higher than that 15.8%(6/38) in monosialoganglioside group, with grade 1-2 in 6 cases. There was no statistically significant difference in chemotherapy-induced adverse reaction, ORR, DCR or mPFS between both groups. **Conclusion** Monosialoganglioside is an effective neuroprotectant against oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity without influencing in chemotherapeutic efficacy or chemotherapy-induced adverse reaction.

Key words: Monosialoganglioside; Oxaliplatin; Sensory neurotoxicity

摘要: 目的 观察神经节苷脂预防奥沙利铂神经毒性的效果。**方法** 68例接受以奥沙利铂为主方案化疗的患者随机进入试验组($n=38$)和对照组($n=30$), 试验组应用神经节苷脂(40 毫克/日, 共3天)、对照组应用呋喃硫胺(每次50 mg, 每日3次, 持续口服)来预防奥沙利铂的神经毒性。观察两组患者化疗后神经毒性的发生情况、化疗疗效和不良反应。**结果** 试验组与对照组患者急性神经毒性发生率分别为5.3%(2/38)和26.7%(8/30), 差异有统计学意义($P=0.013$)。对照组累积性神经毒性发生率为63.3%(19/30), 其中1级有7例、2级有8例、3级有3例、4级有1例; 试验组有6例患者出现累积性神经毒性, 发生率为15.8%, 均为1~2级, 较对照组明显降低, 且程度减轻。两组患者之间的化疗相关性毒性、化疗总有效率、疾病控制率、中位无进展生存期等差异均无统计学意义。**结论** 神经节苷脂对奥沙利铂所致周围神经毒性有良好的预防作用, 且不影响化疗的疗效、不增加治疗相关性不良反应。

关键词: 神经节苷脂; 奥沙利铂; 神经毒性

中图分类号: R730.53 文献标识码: A

0 引言

奥沙利铂(Oxaliplatin, OXA)是第三代铂类化疗药, 目前在临床上应用广泛, 是用于胃肠道肿瘤、胆系肿瘤、胰腺癌等常见肿瘤的主要化疗药物之一。奥沙利铂的胃肠道反应和血液学毒性发生

率均较低, 其剂量限制性毒性是周围神经毒性^[1], 其发生率高达70%~90%。目前, 用于奥沙利铂神经毒性防治的药物主要有B族维生素、钙镁合剂、还原型谷胱甘肽、卡马西平、中药制剂等, 但疗效均不理想。神经节苷脂是从神经节细胞分离的一种鞘糖脂, 有促进神经细胞再生的作用, 目前主要用于中枢神经损伤性疾病, 在糖尿病引起的周围神经病变中也有较好的疗效。我科自2011年2月—2012年10月应用神经节苷脂预防奥沙利铂的神经毒性, 取得了一定的效果, 现报道如下。

收稿日期: 2012-12-27; 修回日期: 2013-04-10
作者单位: 210002 南京, 解放军第八一医院全军肿瘤中心内科
通信作者: 秦叔逵, E-mail: qinsk@cscsco.org.cn
作者简介: 曹梦苒(1980-), 女, 博士, 主治医师, 主要从事胃肠道肿瘤的临床诊断与治疗

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2011年2月—2012年10月在解放军第八一医院全军肿瘤中心内科接受含奥沙利铂方案化疗的肿瘤患者，共68例。其中男39例，女29例；年龄范围31~72岁，中位年龄56岁；全部病例均经病理组织学检查确诊为恶性肿瘤，其中胃癌29例，结肠癌27例，直肠癌12例；术后辅助化疗41例，姑息化疗27例；应用FOLFOX6方案治疗29例，XELOX方案治疗39例。所有患者均有可评价的客观病灶，并经CT/MRI检查证实；一般情况较好，ECOG评分≤2分，预计生存期≥3月；实验室检测符合下列标准：胆红素≤正常值上限1.5倍，谷丙/谷草转氨酶≤正常值上限2.5倍(如有肝转移，则≤正常值上限的5倍)，肌酐≤正常值上限1.5倍，中性粒细胞计数≥1.5×10⁹/L，血小板≥80×10⁹/L，血红蛋白≥90 g/L，患者一般情况见表1。

表1 两组恶性肿瘤患者临床特征比较

Table1 Clinical characteristics of patients with malignant tumor in two groups

Characteristics	Treatment group(n)	Control group(n)	Total(n)
Gender			
Male	21	18	39
Female	17	12	29
Age (years)			
> 50	9	19	28
≤50	29	11	40
Primary sites			
Gastric	18	11	29
Colon	11	16	27
Rectal	9	3	12
Chemotherapy purpose			
Adjuvant	25	16	41
Palliative	13	14	27
Chemotherapeutic regimen			
FOLFOX6	15	14	29
XELOX	23	16	39

排除标准：脑转移、合并其他抗肿瘤治疗或放疗，有其他疾病(如糖尿病等)所致的周围神经病变、或其他原发性神经系统疾病、或正在接受其他具有神经毒性的药物治疗。

所有患者随机分成2组，其中一组为试验组(神经节苷脂组)，共38例；另一组为对照组(呋喃硫胺组)，共30例。由于神经节苷脂目前并非预防和治疗化疗药物所致神经毒性的标准方法，故在治疗前已与患者及其家属进行充分的沟通并获得知情同意。

1.2 治疗方法

所有患者均接受FOLFOX6方案或XELOX方

案化疗。FOLFOX6方案：奥沙利铂，100 mg/m²，静脉滴注(vein drop, VD)，d1；亚叶酸钙，400 mg/m²，VD，d1；氟尿嘧啶，600 mg/m²，静脉推注(IV)，d1；氟尿嘧啶，2 400 mg/m²，持续静脉泵内输注48 h；每2周重复。XELOX方案：奥沙利铂，130 mg/m²，VD，d1；卡培他滨，1 500 mg/m²，口服(分2次)，d1~14；每3周重复。

试验组：单唾液酸四己酸神经节苷脂钠注射液(商品名申捷，齐鲁制药有限公司生产)40 mg加入5%葡萄糖注射液或250 ml 0.9%氯化钠溶液注射液中，于每周期化疗当天开始静脉滴注，每日1次，共3天。对照组：呋喃硫胺片(长效维生素B1)，50 mg，口服，每日3次，于首次应用奥沙利铂当天开始用药，持续口服直至末次奥沙利铂给药后1月。

1.3 评价标准

神经毒性按照奥沙利铂Levi专用感觉神经毒性分级标准评定^[2]：(1) 0级：无；(2) 1级：感觉异常或感觉迟钝(遇冷引起)，1周内可完全消退；(3) 2级：感觉异常或感觉迟钝，21天内可完全消退；(4) 3级：感觉异常或感觉迟钝，21天内不能完全消退；(5) 4级：感觉异常或感觉迟钝，伴有功能障碍。

所有接受过奥沙利铂治疗的患者在每周期化疗期间均进行急性神经毒性的评价；接受6周期以上FOLFOX6方案化疗、4周期以上XELOX方案化疗的患者进行累积性神经毒性评价。

姑息化疗患者的疗效评价按实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1)进行评估，分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和疾病进展(PD)，统计客观有效率RR (CR+PR)、疾病控制率DCR (CR+PR+SD)和中位无进展生存时间(PFS)。

1.4 统计学方法

采用SPSS13.0统计软件进行统计分析。组间比较采用卡方检验，P<0.05为差异有统计学意义。中位PFS应用Kaplan-meier法进行分析。

2 结果

2.1 两组患者治疗后周围神经毒性发生率比较

两组病例中，符合急性、累积性毒性评价的病例共68例，其中试验组38例，对照组30例。试验组有2例发生急性神经毒性，对照组有8例，两组间差异有统计学意义(P=0.013)；其表现以冷刺激诱发的肢端麻木为主，两组患者均未出现急性喉痉挛。

对照组中，发生累积性神经毒性的共有19例，发生率为63.3%，其中1级7例、2级8例、3级3例、4级1例，主要表现为双手、双足肢端、手掌及脚掌麻木、感觉迟钝及针刺感，并有1例出现4级神经毒性，表现为双下肢肌肉肌力下降至4级、部分影响肢体活动，症状持续超过21天。试验组累积性神经毒性的总体发生率为13.2%(6/38)，显著低于对照组($P=0.000$)，且患者症状均较轻，其中1级5例、2级仅1例，无3~4级毒性。与对照组相比，试验组患者2、3级累积性神经毒性发生率明显降低($P<0.05$)；两组患者的1级和4级累积性神经毒性发生率相似，差异无统计学意义，考虑可能与病例数较少、且4级神经毒性发生率低有关，见表2。

2.2 两组患者化疗不良反应发生率比较

两组患者的其他化疗相关性不良反应(如恶心、呕吐、中性粒细胞下降、贫血、腹泻等)，发生率均相似，见表3，差异无统计学意义($P>0.05$)，提示神经节苷脂不会加重化疗药的不良反应。在XELOX方案治·疗组患者中，未出现手足综合征病例，考虑可能与本方案中卡培他滨给药剂量较低(1 500 mg/m²·d)有关。

2.3 两组患者疗效比较

在疗效方面，由于观察、随访时间较短，在辅助化疗的患者中尚未观察到中位至肿瘤复发时间。在姑息化疗的患者中，试验组获得3例PR、5例SD、5例PD；对照组获得2例PR、7例SD、5例PD。两组在总有效率(23.1% vs. 14.3%， $P=0.557$)

和疾病控制率(61.5% vs. 64.3%， $P=0.883$)方面差异均无统计学意义。试验组中位PFS为5.5月，对照组中位PFS为4.8月，两者之间的差异无统计学意义(Log rank=1.048， $P=0.306$)。

3 讨论

周围神经毒性是奥沙利铂的剂量限制性毒性，包括急性神经毒性和累积性神经毒性。急性神经毒性为迅速发作的末梢神经感觉异常或感觉障碍，多为冷刺激所诱发，持续时间较短。累积性神经毒性为多周期用药后出现的蓄积性迟发型神经感觉障碍，该毒性呈剂量依赖性,累积剂量>900 mg/m²时，3度以上神经毒性的发生率达12%，累积剂量>1 560 mg /m²时为75%^[3]。

急性神经毒性目前普遍认为由电压门控性Na⁺通道障碍引起^[3]，奥沙利铂可作用于感觉和运动神经元细胞膜上的Na⁺通道，降低Na⁺电流的幅度，降低动作电位的幅度，从而引起可逆性的速发感觉神经毒性。奥沙利铂所致累积性周围神经毒性的机制仍不明确，根据现有研究结果、认为以下因素可能与之有关：(1)轴突神经病变：由于长期的Na⁺通道的兴奋性增高导致细胞的应激性过高使神经细胞受损^[4]；(2)脊神经后根神经节(dorsal root ganglia, DGR)内感觉神经元的形态改变：研究证实铂类药物的慢性神经毒靶点为DGR，通过抑制感觉神经元胞体核仁内rRNA合成，使蛋白质合成障碍，致感觉神经元细胞器出现异常形态变化及相应的功能损伤^[5]。(3)神经生长因子(nerve growth

表2 两组患者周围神经毒性发生率比较

Table2 The incidence of sensory neurotoxicity in two groups

Neurotoxicity	Treatment group[n(%)]			Control group[n(%)]			P
	FOLFOX6 n=15	XELOX n=23	Total n=38	FOLFOX6 n=14	XELOX n=16	Total n=30	
Acute cumulative	1 (6.7)	1 (4.3)	2 (5.3)	3(21.4)	5(31.3)	8(26.7)	0.013
Grade 1	2(13.3)	3(13.0)	5(13.2)	2(14.3)	5(31.3)	7(23.3)	0.274
Grade 2	1 (6.7)	0 (0)	1 (2.6)	4(28.6)	4(26.0)	8(26.6)	0.004
Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	2(12.5)	3(10.0)	0.046
Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (3.3)	0.257
Total	3(20.0)	3 (13.0)	6(15.8)	8(57.1)	11(68.8)	19(63.3)	0.000

表3 两组患者其他不良反应发生率比较

Table3 The incidence of other adverse reactions in two groups

Adverse reactions	Treatment group[n(%)]	Control group[n(%)]	P
Nausea/vomiting	8(21.1)	7(23.3)	0.822
Neutropenia			
Grade 1-2	13(34.2)	13(43.3)	0.442
Grade 3-4	6(15.8)	4(13.3)	0.776
Anemia	4(10.5)	2 (6.7)	0.577
Diarrhea	3 (7.9)	1 (3.4)	0.427

factor, NGF)表达下调: NGF在维持神经元的生长、发育及功能的完整性方面起重要作用。研究发现, NGF水平下降与铂类制剂所致的周围神经系统功能损伤密切相关^[6-7]。

目前, 用于奥沙利铂神经毒性防治的药物主要有B族维生素、钙镁合剂、还原型谷胱甘肽、卡马西平、中药制剂等, 其中钙镁合剂在临床研究中被证实疗效较明显, 但由于它通过螯合奥沙利铂中的草酸盐而起到预防神经毒性作用, 从而可能使奥沙利铂的疗效下降^[8], 因此2008年美国NCCN指南指出不建议应用钙镁合剂来预防奥沙利铂的神经毒性。现在临床上最常用于预防、治疗神经毒性的药物还是B族维生素, 因此在本研究中, 应用长效维生素B1 (呋喃硫胺片) 作为对照药物。

神经节苷脂是含唾液酸的一类膜糖脂的总称, 是正常细胞膜的组成成分, 其主要功能是维持细胞膜的电负性, 影响细胞跨膜信号, 并启动膜脂质基团的翻译和表达。它主要通过以下机制发挥生物学作用^[9-10]: (1)保护细胞膜Na⁺-K⁺-ATP酶和Ca²⁺-ATP酶活性, 稳定细胞膜结构和功能; (2)阻止Ca²⁺内流, 降低自由基浓度, 防止膜脂质水解, 抑制磷脂酶和磷脂酶C的活性; (3)降低兴奋性氨基酸(EAA)的神经毒性, 并且神经节苷脂只对过度兴奋的EAA受体有抑制作用, 而不影响正常EAA的神经功能; (4)加强神经营养因子对神经细胞的作用, 促进神经再生和恢复, 减少病灶周围神经细胞死亡, 促进神经再生; (5)本身具有神经营养作用, 可挽救去除营养物质的神经细胞。由于神经节苷脂的神经保护机制针对了奥沙利铂急性和慢性神经毒性产生机制的各个方面, 而不涉及奥沙利铂的抗肿瘤机制, 理论上应不影响奥沙利铂的抗肿瘤效果。

在本研究中, 应用神经节苷脂预防奥沙利铂所致的周围神经毒性, 结果显示, 与B族维生素相比, 神经节苷脂能显著降低奥沙利铂所致周围神经毒性(无论是急性还是剂量累积性毒性), 且不良反应的程度也明显下降; 同时, 在两组患者中观察到的胃肠道反应、骨髓抑制等化疗相关性不良反应的发生率均类似, 说明神经节苷脂不会增加化疗的不良反应。

在疗效方面, 由于随访时间较短、尚未观察到辅助化疗患者的中位至肿瘤复发时间; 在应用以奥沙利铂为主的方案进行姑息化疗的患者中,

试验组和对对照组在ORR、DCR、中位PFS等方面差异均无统计学意义, 初步证实神经节苷脂不会影响化疗药物的抗肿瘤效果, 但由于本组研究中病例数不多、观察时间较短, 因此尚需扩大规模的研究和长期随访观察进一步证实。

综上所述, 神经节苷脂对奥沙利铂所致周围神经毒性有良好的预防作用, 用药时间短、给药方便, 且不影响化疗的疗效、不增加治疗相关性不良反应, 值得在临床开展进一步的大样本、随机对照研究, 以证实其疗效和应用价值。

参考文献:

[1] Cassidy J, Misset JL.Oxaliplatin related side effects: Characteristics and management[J]. Semin Oncol, 2002, 29(5 Suppl 15):11-20.

[2] Lévi F, Misset JL, Brienza S, *et al.* A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer[J]. Cancer, 1992, 69(4):893-900.

[3] Gamelin E,Gamelin L,Bassi L,*et al.* Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures[J]. Semin Oncol, 2002, 29(5 Suppl 15):21-33.

[4] Lehky TJ, Leonard GD, Wilson RH, *et al.* Oxaliplatin-induced neurotoxicity: acute hyperexcitability and chronic neuropathy[J]. Muscle Nerve, 2004, 29(3):387-92.

[5] Cavaletti G, Tredici G, Petruccioli MG, *et al.* Effects of different schedules of oxaliplatin treatment on the peripheral nervous system of rat[J]. Eur J Cancer, 2001, 37(18):2457-63.

[6] Cavaletti G, Petruccioli MG, Marmioli P, *et al.* Circulating nerve growth factor level changes during oxaliplatin treatment-induced neurotoxicity in the rat[J].Anticancer Res, 2002,22(6C):4199-204.

[7] De Santis S, Pace A, Bove L, *et al.* Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characerized by a low circulating level of nerve growth factor[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(1):90-5.

[8] Hochster HS,Grothey A,Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(25): 4028-9.

[9] Yin XH, Sun LM, Deng SH. Mechanism of action and clinical research progress of monosialoganglioside[J].Zhongguo Ji Ceng Yi Yao,2006,13(9):1567-9.[尹晓慧, 孙立明, 邓树海. 神经节苷脂作用机制及临床研究进展[J]. 中国基层医药,2006,13(9):1567-9.]

[10] Ning N, Chen NH. Progress in the research of Ganglioside's biological activities[J]. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan, 2009, 40(1):24.[宁娜, 陈乃宏. 神经节苷脂的生物学活性[J]. 生理科学进展,2009,40(1):24.]

[编辑: 黄国玲; 校对: 安 凤]