

牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液联合甲钴胺治疗化疗所致周围神经病变的疗效观察

金振军, 俞 翀, 陆曹政

常熟市第一人民医院 放疗科, 江苏 常熟 215500

摘要: **目的** 探讨牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液联合甲钴胺治疗化疗所致周围神经病变的临床疗效。**方法** 选取常熟市第一人民医院 2013 年 2 月—2015 年 3 月收治的周围神经病变患者 146 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 73 例。对照组 im 甲钴胺注射液 0.5 mg/次, 1 次/d; 治疗组在对照组的基础上静脉滴注牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液, 7.2 U 溶于 250 mL 生理盐水中, 1 次/d。两组患者均持续治疗 2 周。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前和治疗 1 周、2 周后两组的神经传导速度和 VAS 评分的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 58.90%、89.04%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 1 周后, 两组患者感觉神经和运动神经传导速度均得到改善, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 2 周后, 两组患者感觉神经和运动神经传导速度均较治疗前显著改善, 治疗组 and 同组治疗 1 周后、对照组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 1 周后, 两组患者的 VAS 评分均低于治疗前, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 2 周后, 两组患者的 VAS 评分均较治疗前显著降低, 治疗组和同组治疗 1 周后、对照组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液联合甲钴胺治疗化疗所致周围神经病变的临床疗效较好, 可显著改善患者的神经传导速度, 提高生活质量, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液; 甲钴胺注射液; 化疗所致周围神经病变

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)04-0483-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.018

Clinical observation of extracts injection from rabbit skin inflamed by vaccinia virus combined with mecobalamine in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy

JIN Zhen-jun, YU Chong, LU Cao-zheng

Department of Radiotherapy, Changshu No.1 People's Hospital, Changshu 215500, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of extracts injection from rabbit skin inflamed by vaccinia virus combined with mecobalamine in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Methods** Patients (146 cases) with peripheral neuropathy in Changshu No.1 People's Hospital from February 2013 to March 2015 were divided into control and treatment groups, and each group had 73 cases. The patients in the control group were im administered with Mecobalamin Injection, 0.5 mg/time, once daily. The patients in the treatment group were iv administered with rabbit skin inflamed by vaccinia virus, 7.2 U added into 250 mL normal saline, once daily. The patients in two groups were treated for two weeks. The clinical efficacies in two groups were observed, and the changes of nerve conduction velocity and VAS scores were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 58.90% and 89.04%, respectively, and there was difference between groups ($P < 0.05$). After one week of treatment, sensory nerve conduction velocity and motor nerve conduction velocity in two groups were both improved, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After two weeks of treatment, sensory nerve conduction velocity and motor nerve conduction velocity were better than those before treatment, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After one week of treatment, VAS scores in two groups were lower than those before treatment, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After two weeks of treatment, VAS scores in two groups were lower than those before treatment, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Extracts injection from rabbit skin inflamed by vaccinia virus combined with

收稿日期: 2015-12-08

作者简介: 金振军 (1972—), 硕士, 副主任医师, 研究方向为肿瘤放化疗。E-mail: sdwxm7758@163.com

mecobalamine has clinical curative effect in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, and can significantly improve nerve conduction velocity and improve the quality of life with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: extracts injection from rabbit skin inflamed by vaccinia virus; Mecobalamin Injection; chemotherapy-induced peripheral neuropathy

目前用于治疗实体肿瘤和恶性血液肿瘤的常见化疗药物包括铂类、微管蛋白抑制剂等,因为用药的不同及个体差异,化疗药物一般都会对周围神经或自主神经造成损伤,产生一系列神经功能紊乱症状和体征,即化疗所致的周围神经病变^[1]。周围神经病变是癌症化疗患者的常见并发症,临床症状包括四肢麻木、运动障碍等^[2]。对于周围神经病变的治疗包括神经营养因子和抗氧化剂等^[3],近来使用的牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液是一种神经亲和性生物制剂,具有镇痛、调整自主神经紊乱等药理作用,而甲钴胺可改善神经损伤,促进周围运动神经损伤的恢复。本研究对常熟市第一人民医院周围神经病变的癌症患者进行牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液联合甲钴胺治疗,以探究其临床效果及安全性。

1 资料

1.1 一般资料

随机选取常熟市第一人民医院 2013 年 2 月—2015 年 3 月收治的患有周围神经病变的癌症患者 146 例,其中男 70 例,女 76 例,年龄 28~76 岁,平均年龄 (40.3 ± 7.9) 岁,平均病程 (5.8 ± 2.7) 个月,所有患者中乳腺癌 50 例,胃癌 24 例,结直肠癌 39 例,肺癌 30 例,鼻咽癌 3 例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)具有明确的病理诊断;(2)患者有肢体感觉神经或运动神经病变的症状,包括疼痛、肢体麻木、四肢酸软乏力、感觉异常等;(3)查腱结果表明腱反射减弱或消失;(4)肌电图结果表明有 2 根或 2 根以上的神经传导速度减慢超过 20%;(5)所有患者均在知情同意的情况下接受相关治疗和研究内容,本研究的实施符合本院医学伦理委员会的相关规定。

排除标准:排除糖尿病和脑血管病等基础性疾病引起的周围神经病变。

1.3 药物

甲钴胺注射液由卫材(中国)药业有限公司生产,规格 1 mL:0.5 mg,产品批号 20120408、20130119、20140604、20150113;牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液由威世药业(如皋)有限公司生产,

规格 3 mL:3.6 U,产品批号 20120211、20120408、20130801、20130416、20140513、20140302、20150103。

1.4 分组及治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 73 例。其中,对照组男 41 例,女 32 例,年龄 28~74 岁,平均年龄 (39.5 ± 6.7) 岁,平均病程 (5.6 ± 2.4) 个月。治疗组男 43 例,女 30 例,年龄 29~76 岁,平均年龄 (41.7 ± 6.8) 岁,平均病程 (5.9 ± 2.8) 个月。两组患者在性别、年龄、病程、病情严重程度等方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组 im 甲钴胺注射液 0.5 mg/次,1 次/d;治疗组在对照组的基础上静脉滴注牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液,7.2 U 溶于 250 mL 生理盐水中,1 次/d。两组患者均持续治疗 2 周。

1.5 疗效判定标准^[4]

显效:肢体疼痛、麻木和乏力等症状消失,腱反射基本正常,四肢远端皮肤感觉恢复,同一部位运动神经传导速度(MCV)正常或增加 5 m/s 以上。有效:肢体疼痛、麻木和乏力等症状减轻,腱反射由消失到降低,四肢皮肤异常感觉减轻、皮肤痛觉、触觉等较前灵敏,同一部位 MCV 增加少于 5 m/s。无效:肢体疼痛、麻木和乏力等症状无改善,四肢皮肤异常感觉变化,腱反射无变化,同一部位 MCV 无变化。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

(1)治疗前、治疗 1、2 周后患者的感觉神经和运动神经传导功能的变化。采用肌电图诱发电位仪参考操作说明对患者的神经传导功能进行测定,并记录相关数据;(2)治疗前,治疗 1、2 周后的疼痛评分改变。参考相关文献^[5],采用 VAS 评分进行评定,实行 0~10 分制,得分越高表示疼痛程度越高。

1.7 不良反应

记录患者治疗期间发生的药物相关的恶心、呕吐、皮疹等不良反应事件。

1.8 统计学方法

将收集到的数据使用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行配对 t 检

验, 计数资料以率表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 10 例, 有效 33 例, 总有效率为 58.90%; 治疗组显效 45 例, 有效 20 例, 总有效率为 89.04%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组神经传导速度比较

治疗 1 周后, 两组患者感觉神经和运动神经传导速度均得到改善, 两组比较差异具有统计学意义

($P < 0.05$)。治疗 2 周后, 两组患者感觉神经和运动神经传导速度均较治疗前显著改善, 治疗组与同组治疗 1 周后、对照组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 VAS 评分比较

治疗 1 周后, 两组患者的 VAS 评分均低于治疗前, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 2 周后, 两组患者的 VAS 评分均较治疗前显著降低, 治疗组与同组治疗 1 周后、对照组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	73	10	33	30	58.90
治疗	73	45	20	8	89.04*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组的神经传导速度比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 73$)

Table 2 Comparison on nerve conduction velocity between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 73$)

组别	观察时间	运动神经传导速度/(m·s ⁻¹)		感觉神经传导速度/(m·s ⁻¹)	
		正中神经	腓总神经	正中神经	腓总神经
对照	治疗前	36.1 ± 3.9	36.2 ± 4.8	41.3 ± 3.9	37.9 ± 3.3
	治疗 1 周	38.3 ± 3.7	37.1 ± 4.9	42.0 ± 3.4	38.9 ± 3.3
	治疗 2 周	40.1 ± 3.7*	38.9 ± 5.0*	43.9 ± 3.0*	40.5 ± 3.5*
治疗	治疗前	35.9 ± 4.1	36.9 ± 5.0	41.7 ± 4.0	38.4 ± 3.6
	治疗 1 周	40.8 ± 3.9* [▲]	39.8 ± 6.0* [▲]	45.7 ± 3.3* [▲]	41.2 ± 3.8* [▲]
	治疗 2 周	46.5 ± 3.9* ^{▲#}	43.1 ± 6.1* ^{▲#}	50.5 ± 3.2* ^{▲#}	44.7 ± 4.0* ^{▲#}

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: [▲] $P < 0.05$; 与同组治疗 1 周后比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same time; [#] $P < 0.05$ vs same group after one week of treatment

表 3 两组 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 73$)

Table 3 Comparison on VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 73$)

组别	观察时间	VAS 评分/分
对照	治疗前	5.4 ± 2.2
	治疗 1 周	4.7 ± 1.9
	治疗 2 周	3.5 ± 1.8*
治疗	治疗前	5.3 ± 2.4
	治疗 1 周	3.6 ± 1.5* [▲]
	治疗 2 周	2.0 ± 1.3* ^{▲#}

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期比较: [▲] $P < 0.05$;

与同组治疗后 1 周比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group

in the same time; [#] $P < 0.05$ vs same group after one week of treatment

2.4 不良反应

两组患者在治疗过程中均无不良反应发生。

3 讨论

近年来, 癌症已成为威胁人类身体健康的主要疾病, 而随着癌症发病率的不断增高, 其相关疾病也引起越来越多研究者的重视。化疗在癌症的治疗, 特别是保守治疗和辅助治疗中占有极其重要的地位。但是在化疗过程中也产生了其他不良反应, 其中神经系统毒性(病变)是主要的不良反应之一。根据神经损伤的部位不同, 可分为周围神经病变、中枢神经病变和感受器病变, 周围神经病变是临床常见的化疗不良反应^[6]。化疗所致周围神经病变是由于化疗药物对周围神经或自主神经损伤, 产生一系列神经功能紊乱的症状或体征^[7], 给患者带来痛苦, 降低患者生活质量, 甚至限制了某些化疗药物的使用。另外, 神经源性疼痛比躯体性疼痛更易引

发抑郁症,更需要引起足够的重视。周围神经病变是远端对称多神经病变,包括感觉、运动和自主神经病变。常见的感觉神经损伤主要是肢体感觉异常,本体感觉受损表现为精细运动受损,部分合并有运动神经病变,表现有肌无力、萎缩等,二者均存在深反射减弱^[8]。周围神经病变发展的主要危险因素为化疗药物的剂量和药物的持续时间,常用于治疗实体肿瘤的药物包括铂类、微管蛋白抑制剂、沙利度胺等^[9]。

对于周围神经病变,目前主要使用神经营养因子、抗氧化剂和还原型谷胱甘肽等进行治疗。常用的甲钴胺是甲基化维生素 B₁₂,是蛋氨酸合成的辅酶,有利于合成在神经细胞内的轴突组成结构^[10]。由于甲钴胺可参与物质的甲基转换,在外周神经中含量较高,可直接转运进入神经细胞内,通过甲基作用刺激合成轴浆蛋白,可促进神经内核酸、蛋白质以及脂肪的新陈代谢,促进合成 DNA、RNA,因而有助于修复受损的神经组织,改善神经组织传递,改善神经病变的症状^[11-12]。本研究中对照组使用甲钴胺注射液进行治疗,周围神经病变症状和患者生活质量得到改善。牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液是一种常用的神经亲和性的生物制剂,通过在家兔皮肤上接种牛痘病毒疫苗,而使家兔产生免疫和炎性反应,从家兔的皮肤组织中提取和纯化而得到的非蛋白生物活性物质,是一种含有多糖的生物制品^[13]。其可镇痛、调整自主神经紊乱、改善末梢循环障碍,修复细胞损伤。通过活化神经细胞,从而恢复突触的传递功能,促进神经轴突的形成,因此可以改善乏力与感觉减退。另一方面,其可直接影响下丘脑神经元的活动,调节神经内分泌活动,改善四肢麻木感^[14]。值得注意的是,牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液对末梢循环障碍的改善,是通过调整自主神经而改善,并没有直接作用于末梢血管^[15-16]。

对周围神经病变病情和治疗效果的评估目前尚无统一的标准,常以神经生理学检查作为诊断早期亚临床和临床损伤的关键。周围神经病变的临床症状如肢体疼痛、麻木和乏力,患者的四肢远端皮肤感觉,也可以作为其诊断和治疗的评价标准。本研究以临床疗效、神经传导速度和 VAS 评分综合评价牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液联合甲钴胺治疗化疗所致周围神经病变的临床效果。结果表明对照组治疗 2 周后的神经传导速度优于治疗前, VAS 评分

也显著低于治疗前,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),说明甲钴胺有利于改善周围神经病变患者的病情。治疗组患者治疗 2 周后的神经传导速度优于治疗前和治疗 1 周后, VAS 评分也显著低于治疗前和治疗 1 周后,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。而对照组治疗 2 周后的神经传导速度与治疗 1 周后相比差异无统计学意义,表明治疗组能更有效地改善周围神经病变患者的病情。治疗组患者治疗 2 周后的总有效率 (89.04%) 显著高于对照组 (58.90%),两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且两种药物联合使用未出现不良反应,表明该方法安全可靠。

综上所述,牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液联合甲钴胺治疗化疗所致周围神经病变的临床疗效较好,可显著改善患者的神经传导速度, VAS 评分降低,患者的生活质量提高,安全性较高,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Argyriou A A, Bruna J, Marmiroli P, *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 82(1): 51-77.
- [2] Toftthagen C, Overcash J, Kip K, *et al.* Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(3): 583-589.
- [3] 王玉栋, 杜玉娟, 刘 巍. 化疗致周围神经病变的临床治疗 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(8): 470-471.
- [4] 李 妍. 化疗诱导的周围神经病 [J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2015, 24(5): 102-104.
- [5] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2014, 8(2): 34-34.
- [6] De Santis S, Pace A, Bove L, *et al.* Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(1): 90-95.
- [7] Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies [J]. *Clin Transl Oncol*, 2010, 12(2): 81-91.
- [8] Wolf S L, Barton D L, Qin R, *et al.* The relationship between numbness, tingling, and shooting/burning pain in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy as measured by the EROTIC QLQ CIPN20 instrument, N06CA [J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(3): 625-632.
- [9] 孙 燕. 肿瘤药物治疗百年回顾与展望 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(11): 701-703.
- [10] Wang S A, Yang J, Zhang G B, *et al.* Effect of mecobalamin

- treatment on the recovery of patients with posterior communicating artery aneurysm inducing oculomotor nerve palsy after operation [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(14): 2603-2607.
- [11] Zheng C, Ou W, Shen H, *et al.* Combined therapy of diabetic peripheral neuropathy with breviscapine and mecobalamin: a systematic review and a meta-analysis of Chinese studies [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 68(31): 1037-1039.
- [12] 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.
- [13] Zhang B, Roh Y S, Liang S, *et al.* Neurotrophin suppresses inflammatory cytokine expression and cell death through suppression of NF- κ B and JNK in hepatocytes [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114071.
- [14] 付晓瑞, 董旭辉, 孙振昌, 等. 硫辛酸联合恩再适治疗化疗药物致周围神经病变的疗效观察 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13(4B): 1232-1233.
- [15] Cui R, Xu S, Wang L, *et al.* Extracts from rabbit skin inflamed by the vaccinia virus attenuate bupivacaine-induced spinal neurotoxicity in pregnant rats [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(11): 983-990.
- [16] Itoh T, Satou T, Nishida S, *et al.* Neuroprotective effects of an extract from the inflamed skin of rabbits inoculated with vaccinia virus on glutamate-induced neurotoxicity in cultured neuronal cell line [J]. *Neurol Res*, 2008, 30(4): 430-434.