

葡萄糖酸钙和硫酸镁预防奥沙利铂对晚期结直肠癌患者的神经毒性

Calcium Gluconate and Magnesium Preventing of Oxaliplatin-induced Neurotoxicity in Patients with Advanced Colorectal Cancer

JIANG Yi-ling, LU Shuai

蒋一玲, 陆 帅

(浙江萧山医院, 浙江 杭州 311201)

摘 要: [目的] 观察静脉联合使用葡萄糖酸钙和硫酸镁预防晚期结直肠癌患者接受奥沙利铂治疗引起的神经毒性的疗效。[方法] 入组 120 例结直肠癌患者, 均接受含奥沙利铂的 mFOLFOX6 化疗方案。采用随机、对照的方法, 将 120 例患者随机分为研究组和对照组, 每组各 60 例。研究组自第 1 周期化疗起, 在使用奥沙利铂治疗前后 8h 各使用 1 次 10% 葡萄糖酸钙针 20ml, 并加用 25% 硫酸镁针 10ml。对照组单用化疗。分别于化疗后 1~4 个周期, 评定神经毒性的发生率及严重程度, 患者的体力状况按体力状况评分(KPS)标准来评估。[结果] 在 1~4 个周期化疗结束后, 研究组的神经毒性发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$); 静脉使用钙镁制剂后, 可降低奥沙利铂化疗过程中引起的神经毒性 ($P = 0.043$)。但化疗前后两组患者的体力状况评分(KPS)、疗效均无统计学的差异。[结论] 静脉使用葡萄糖酸钙和硫酸镁可预防奥沙利铂急性神经毒性, 并可减少 II 级或更高级慢性神经毒性的发生率。

关键词: 葡萄糖酸钙; 硫酸镁; 奥沙利铂; 神经毒性; 结直肠肿瘤

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)12-0960-04

临床研究已经证实奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶(5-Fu)/四氢叶酸(CF)或口服卡培他滨方案已成为结直肠癌辅助化疗的标准方案和复发转移性结直肠癌的一线化疗方案^[1]。在临床前和临床研究中, 奥沙利铂对多种不同类型的肿瘤, 包括卵巢癌、乳腺癌、肺癌、头颈部肿瘤及非霍奇金淋巴瘤等, 都显示出抗瘤活性^[2]。但是, 在使用奥沙利铂过程中经常会出现急性神经毒性, 如咽喉部感觉迟钝、下巴痉挛、肌肉痉挛, 甚至出现手或脚的感觉运动功能障碍^[3]。奥沙利铂也伴随着慢性感觉神经毒性, 包括麻木和刺痛感, 影响手和脚的功能, 并与累积剂量有关^[4]。其严重的神经毒性常常使患者面临减低化疗药物剂量甚至停药困境^[5]。国内外的医学工作者在如何预防和治疗奥沙利铂的神经毒性方面进行了很多有益的探索^[6]。但由于钙镁制剂能螯合奥沙利铂中的草酸盐而有可能影响奥沙利铂的抗肿瘤效果, 对能否用于奥沙利铂神经毒性的预防方面的争议颇多。

本研究自 2009 年 6 月至 2012 年 1 月间共收集

120 例静脉使用葡萄糖酸钙和硫酸镁制剂的结直肠癌患者, 观察静脉使用钙镁制剂预防奥沙利铂的神经毒性作用, 并观察是否影响其抗肿瘤效果和患者生存状态评分。现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

入组患者均为自 2009 年 6 月至 2012 年 1 月期间入住萧山医院肿瘤科, 病理诊断明确为晚期结直肠癌并愿意接受含奥沙利铂方案化疗的患者, 共 120 例, 其中男性 72 例, 女性 48 例。

入选标准: ①患者或其法定代理人签署知情同意书; ②性别不限, 年龄 20~75 周岁, 病理学证实为结直肠癌 IV 期; ③体力状况评分(KPS) ≥ 70 分; 预计生存期 ≥ 6 个月; ④无药物过敏史, 无糖尿病、心血管疾病及腰骶神经根、颈椎病等病史; ⑤4 周内未接受过抗肿瘤治疗; ⑥均需用含奥沙利铂的方案化疗; ⑦主要器官功能基本正常, 包括血常规: 白细

收稿日期: 2012-09-10; 修回日期: 2012-11-17

胞 $\geq 3.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值计数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板(PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 90g/L$;肝肾功能:胆红素 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限(ULN);碱性磷酸酶(ALP)、谷草转氨酶(AST) $\leq 1.5 \times$ ULN、谷丙转氨酶(ALT) $\leq 2.5 \times$ ULN(若有肝转移,则 $\leq 5 \times$ ULN,如有骨病变,碱性磷酸酶(ALP) $\leq 10 \times$ ULN);肾功能:肌酐清除率 $\geq 50ml/min$;心电图正常,神经系统检查无阳性体征。

排除标准:①妊娠、哺乳期女性和不愿采取避孕措施的育龄患者;②高钙血症和高镁血症患者;③使用除铂类抗肿瘤化疗药物以外,可引起外周感觉神经毒性的药物,如痢特灵、异烟肼等;④接受过含有奥沙利铂、长春碱类、顺铂、紫杉类等能引起神经毒性药物方案化疗的患者;⑤有糖尿病、酒精性疾病并已经出现神经病变者;吸毒、长期酗酒者;⑥由维生素缺乏、感染、外伤、中毒、压迫、缺血和代谢障碍等病因引起的外周感觉神经病变者;⑦由中枢神经系统的病变引起的外周感觉神经功能障碍及有症状的脑转移患者;遗传性神经病变者;⑧任何无法控制的临床问题(如严重的精神、神经、心血管、呼吸等系统疾病)。

1.2 药品的准备

10%葡萄糖酸钙注射液,规格:每支装10ml(1g);批准文号:国药准字H23021140;贮存条件:密封保存;哈药集团三精制药股份有限公司。25%硫酸镁注射液,规格:10ml,批准文号:国药准字H13022977;河北武罗药业有限公司。

奥沙利铂,规格:每支50mg;批准文号:国药准字H20000337;贮存条件:密闭,在25℃以下保存;江苏恒瑞股份有限公司。

1.3 分组

按随机数字表法随机分成两组,对照组(单用化疗)和研究组(葡萄糖酸钙、硫酸镁针静脉注射联合化疗)。两组各60例,临床特征均无统计学上的差异($P>0.05$),见表1。

1.4 方法

对照组单用化疗。研究组在使用含奥沙利铂治疗前后8h各使用1次10%葡萄糖酸钙针20ml,25%硫酸镁针10ml。化疗方案:mFOLFOX6方案:奥沙利铂 $85mg/m^2$ 溶解于5%葡萄糖溶液250ml中静滴2~3h, d_1 ;亚叶酸钙 $400mg/m^2$ 静脉输注2h, d_1 ;5-Fu $400mg/m^2$ 静脉推注, d_1 ,然后2 $400mg/m^2$ 持续

表1 两组患者临床特征的比较

临床特征	对照组	研究组	P值
例数	60	60	
性别			
男性	40(66.7)	36(60.0)	0.936
女性	20(33.3)	24(40.0)	
年龄(岁)			
男性	50.2 $\pm$ 8.9	52.4 $\pm$ 7.6	0.849
女性	51.6 $\pm$ 6.4	49.2 $\pm$ 7.1	
诊断			
结肠癌	36(60.0)	32(53.3)	0.564
直肠癌	24(40.0)	28(46.7)	
转移情况			
肝肺转移	52(86.7)	49(81.7)	0.483
骨转移	8(13.3)	11(18.3)	
化疗前KPS评分	85.1 $\pm$ 5.6	82.1 $\pm$ 7.9	0.753

注:括号前为例数,括号内为百分数。

静脉输注46~48h,每两周重复。共4个周期。化疗期间嘱所有患者避免冷饮及接触冷的物品。

剂量调整:治疗期间,根据每次神经毒性评价结果调整奥沙利铂的剂量:①出现Ⅰ级神经毒性时不调整剂量;②出现Ⅱ级神经毒性时,如下周期治疗前恢复到0~Ⅰ级,可继续原剂量治疗;如下周期治疗前未恢复,可适当推迟治疗时间(1周左右),直至恢复到Ⅰ级再用药;如在第3周左右仍不能恢复到Ⅰ级,则将奥沙利铂的剂量减少20%;③出现Ⅳ级神经毒性,则停用奥沙利铂。由于其他原因造成严重毒性反应,则按照治疗规范调整剂量;④出现3级到4级胃肠毒性,4级中性粒细胞减少,或3级至4级血小板减少症,将奥沙利铂的剂量下调20%;⑤钙制剂不调整剂量。

1.5 有效性评估标准及化疗效果评价

主要疗效标准:外周感觉神经毒性分级,在第1~4个周期化疗后,由同一位医生全面进行神经系统检查,询问患者可能出现的主观感觉,如手、足、口周等感觉异常、疼痛、麻木、肌肉痉挛或无力及功能障碍等,并填写化疗观察表,详细记录神经毒性的发生、临床表现及持续时间、缓解方式、缓解时间,分别按照NCI-CTCAE 3.0毒性分级标准进行神经毒性评价。

次要疗效标准:体力状况评分,按照KPS评分标准评价两组患者在化疗开始前及结束后的体力评分,并评价两组之间是否有统计学上的差异。

化疗效果的评价:自化疗开始至化疗结束后3个月共随访9个月至12个月,每2个月复查胸腹部

CT 进行病情评价，是否有新发转移、进展或死亡，并比较两组之间是否有统计学的差异。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 统计分析软件进行分析，两组间连续变量的比较用 *t* 检验，分类变量的组间比较选择 χ^2 检验。*P*≤0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

患者接受 mFOLFOX 方案化疗后，两组患者多表现为对接触冷的物品敏感、吞咽冰冷液体后不适、咽喉部不适及肌肉痉挛等症状。如表 2 结果显示，在第 1 周期化疗结束后，对照组中，可评价的 60 例病例中，对接触冷的物品敏感有 12 例，吞咽冰冷液体后不适 10 例，咽喉部不适 12 例，肌肉痉挛 8 例。研究组可评价的 60 例病例中，对接触冷的物品敏感有 6 例，吞咽冰冷液体后不适 4 例，咽喉部不适 8 例，肌肉痉挛 2 例。而一周后均自行缓解。两组发生率之间均存在着显著性差异(*P* 值均<0.05)。

在第 2~4 周期化疗结束后，对照组中，可评价的 60 例病例中，对接触冷的物品敏感有 21 例，吞咽冰冷液体后不适 16 例，咽喉部不适 26 例，肌肉痉挛 17 例。研究组可评价的 60 例病例中，对接触冷的物品敏感有 16 例，吞咽冰冷液体后不适 10 例，咽喉部不适 18 例，肌肉痉挛 10 例。一周后均自行缓解。两组发生率之间均存在着显著性差异(*P* 均<0.05)。

如表 3 所示，钙/镁制剂静脉使用后，可明显降低奥沙利铂化疗引起的神经毒性(*P*=0.043)。

两组患者化疗后其他特征的比较：对照组的平均化疗周期数为 4.2±1.9，化疗前 KPS 评分的均数为 85.3±5.6，化疗后为 73.9±13.6，病情评估无进展有 36 例，发现新的转移灶有 2 例，死亡 3 例；研究组的平均化疗周期数为 4.3±1.4，化疗前 KPS 评分的均数为 82.7±7.9，化疗后为 72.6±8.7，病情评估无进展有 24 例，发现新的转移灶有 6 例，死亡 4 例；两组的化疗周期数 (*P*=0.289)、化疗前后的 KPS 评分 (*P*=0.745, *P*=0.836)、疗效均无统计学的差异(*P*>0.05)。整个治疗过程中，未发现钙制剂本身引起的相关毒性。

表 2 研究组和对照组行 mFOLFOX 方案化疗后神经毒性发生率的比较

神经毒性表现	对照组		研究组		<i>P</i> 值
	例数	发生率(%)	例数	发生率(%)	
对接触冷的物品敏感性					
第 1 周期	12	20.0	6	10.0	0.032
第 2~4 周期	21	35.0	16	26.7	0.043
吞咽冰冷液体后不适					
第 1 周期	10	16.7	4	0.7	0.038
第 2~4 周期	16	26.7	10	16.7	0.033
咽喉部不适					
第 1 周期	12	20.0	8	13.3	0.035
第 2~4 周期	26	43.33	18	30.0	0.041
肌肉痉挛					
第 1 周期	8	13.3	2	3.3	0.006
第 2~4 周期	17	28.3	10	16.7	0.036

表 3 两组发生神经毒性的分级情况

神经毒性分级	对照组		治疗组		<i>P</i>
	例数	发生率(%)	例数	发生率(%)	
0~Ⅰ级	26	43.3	34	56.7	0.043
≥Ⅱ级	34	56.7	26	43.3	

3 讨 论

奥沙利铂诱导的神经毒性是剂量限制性毒性^[7]，可分为两类：①急性神经毒性：多于奥沙利铂输注期间以及输注完后数小时发生，表现为肢端和(或)口周的感觉迟钝或感觉异常，也有口唇、舌部及短暂的咽喉部感觉异常或喉和颚的紧缩感(急性喉痉挛)^[2,7]，甚至会出现语言障碍、胸闷、虚弱无力、颚疼痛、眼睛疼痛、注射药物侧手臂疼痛、肢体末端或颚的强直性肌肉收缩、腿痛性痉挛等症状。通常是短暂、轻微、自限性的，数小时至数天内可以恢复，一般≤7d，无感觉功能的持久损害。②慢性神经毒性：类似于顺铂的反应，当累积量逐渐增大时会逐渐出现感觉异常、感觉障碍持续不退、震荡感受降低、本体感受迟钝，严重时可导致浅表和深度感觉缺失、感觉性共济失调^[7,8]，最后会影响躯体功能导致精细运动(扣纽扣、书写、持物等)的障碍。

奥沙利铂神经毒性的发生机制目前尚不明确，奥沙利铂可通过其体内代谢产物草酸盐来整合 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 从而延缓其 Na^{+} 通道失活使 Na^{+} 内流增加^[9]，延长不应期，缩小膜静息电位与阈电位的距离，导致短暂性周围神经的高敏感性、高兴奋性，这样神经毒性中感觉异常易于遇冷激发的特点就可以解释。研究发现奥沙利铂可能累及有髓传入神经纤维细胞膜

表面的电压门控性 Na^+ 通道^[10]。

根据奥沙利铂神经毒性的发生机制,国内外学者进行了很多探索药物治疗。如应用钙镁合剂、还原型谷胱甘肽、卡马西平、加巴喷丁、文拉法辛、塞来昔布、氨磷汀、 α 硫辛酸及 B 族维生素及一些中药制剂。但缺乏Ⅲ期临床强有力证据的支持。钙制剂预防奥沙利铂神经毒性,主要是通过增加细胞内 Ca^{2+} 的浓度来影响细胞膜的超极化,促进 Na^+ 通道的关闭^[11];同时葡萄糖酸钙也可以螯合草酸盐来避免或减轻对神经通道膜的影响。Gamelin 等^[12]的临床研究也发现钙镁制剂组Ⅲ级神经毒性减少。本研究临床研究证实钙镁合剂可以减少奥沙利铂引起的急性神经毒性,钙镁制剂研究组有较低的Ⅲ级以上神经毒性的发生率。

在 CONCEPT 临床研究中^[13],中期数据分析钙镁制剂会使化疗效果降低。因此导致研究提前关闭,然而随后的回顾分析示两组之间在化疗效果上没有明显的差异,并且钙镁制剂没有明显地降低Ⅲ/Ⅳ级神经毒性的发生率。CAIRO2 Ⅲ期临床研究^[14]报道钙镁制剂组可显著改善并降低奥沙利铂所引起的Ⅲ级或以上神经毒性的发生率,但不会影响化疗方案的疗效。

本研究采用前瞻、随机、对照的方法探讨了葡萄糖酸钙针预防并降低奥沙利铂神经毒性的作用。我们的初步临床试验证明,予含奥沙利铂的 mFOL-FOX6 方案化疗第 1 周期后,对照组和研究组之间神经毒性的发生率存在统计学差异,葡萄糖酸钙针可明显减轻奥沙利铂所致的急性神经毒性的作用。化疗第 2~4 周期后,对照组的神经毒性明显高于研究组,差异有统计学意义。而且两组的化疗周期数、化疗前后的体力状况评分(KPS)、疗效评价均无统计学的差异。这表明葡萄糖酸钙针在不影响奥沙利铂的抗肿瘤效果的同时,可有效减轻或预防奥沙利铂所致的Ⅱ级以上神经毒性的发生率。与 CAIRO2 Ⅲ期临床研究^[14]结果一致。

葡萄糖酸钙针剂和硫酸镁针剂经济、便利、不良反应少,临床应用有着广阔的前景。但对奥沙利铂神经毒性的研究仍存在许多问题,如慢性累积性神经毒性的机制尚未完全清楚,神经毒性诊断标准和疗效标准尚未统一,无客观的量化指标及缺乏长期大样本、多中心、随机、双盲对照的临床试验,可靠性不足。今后,从分子和细胞水平研究其神经毒性的机制

将为治疗指明方向,必将使药物的应用不再受到神经毒性的限制,从而进一步提高肿瘤治疗的疗效。

参考文献:

- [1] Kelly H,Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options,current evidence [J]. J Clin Oncol,2005,23(20):4553-4560.
- [2] Argyriou AA,Cavaletti G,Briani C,et al. Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer [J]. Cancer,2012. [Epub ahead of print]
- [3] Hill A,Bergin P,Hanning F,et al. Detecting acute neurotoxicity during platinum chemotherapy by neurophysiological assessment of motor nerve hyperexcitability [J]. BMC Cancer,2010,10: 451.
- [4] Weickhardt A,Wells K,Messersmith W. Oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer [J]. J Oncol, 2011,201593.
- [5] Hosokawa A,Ogawa K,Ando T,et al. Preventive effect of traditional Japanese medicine on neurotoxicity of FOLFOX for metastatic colorectal cancer: a multicenter retrospective study [J]. Anticancer Res,2009,7(2):204.
- [6] Wu Z,Ouyang J,He Z,et al. Infusion of calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Cancer,2012,48(12):1791-1798.
- [7] Schulze C,McGowan M,Jordt SE,et al. Prolonged oxaliplatin exposure alters intracellular calcium signaling: a new mechanism to explain oxaliplatin-associated peripheral neuropathy [J]. Clin Colorectal Cancer,2011,10(2): 126-133.
- [8] Zhang RX,Lu ZH,Wan DS,et al. Neuroprotective effect of neurotrophin on chronic oxaliplatin-induced neurotoxicity in stage II and stage III colorectal cancer patients: results from a prospective,randomised,single-centre,pilot clinical trial [J]. Int J Colorectal Dis,2012.[Epub ahead of print]
- [9] Grolleau F,Gamelin L,Boisdron-Celle M,et al. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels [J]. J Neurophysiol,2001,85(5):2293-2297.
- [10] Sittl R,Lampert A,Huth T,et al. Anticancer drug oxaliplatin induces acute cooling-aggravated neuropathy via sodium channel subtype $\text{Na}_v1.6$ -resurgent and persistent current [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2012,109(12): 6704-6709.
- [11] Chay WY,Tan SH,Lo YL,et al. Use of calcium and magnesium infusions in prevention of oxaliplatin induced sensory neuropathy [J]. Asia Pac J Clin Oncol,2010,6(4): 270-277.
- [12] 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(12-1):4055-4061.
- [13] Park SB,G. D.,Lin CS,et al. Neuroprotection for oxaliplatin-induced neurotoxicity: what happened to objective assessment? [J]. J Clin Oncol,2011,29(18): e553-554.
- [14] Knijn N,Tol J,Koopman M,et al. The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients [J]. Eur J Cancer,2011,47(3):369-374.