



奥沙利铂周围神经毒性模型大鼠 行为学检测方法的比较

王媛媛¹, 贾立群^{2*}, 柯丹丹¹, 邓博², 段锦龙¹, 于莉莉²

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中日友好医院中西医结合肿瘤科, 北京 100029)

【摘要】目的 进行两种大鼠机械性痛觉敏感性测量方法、两种冷刺激缩足反应测量方法的比较研究。**方法** 雌性 Wistar 大鼠, 腹腔注射奥沙利铂 4 mg/kg, 建立标准奥沙利铂周围神经毒性大鼠模型。检测机械和冷热温度刺激下大鼠行为学变化, 并对不同行为学检测方法的特点进行比较分析。**结果** 模型组大鼠较正常组相比 50% 缩足阈明显降低 ($P < 0.05$)、出现痛觉过敏及痛觉超敏 ($P < 0.05$)、冷刺激诱发的缩足次数增多 ($P < 0.05$), 两组大鼠对热痛刺激反应均无明显差异, 与临床患者症状表现基本一致。**结论** Von Frey 纤维丝刺激检测中 4 g 和 15 g 方法可更好的模拟临床患者的痛觉过敏、超敏反应; up-down 法客观量化的反应出大鼠缩足阈值下降的程度。冷温度刺激中, 丙酮喷洒法可较直观的观察大鼠受到冷刺激后的反应。

【关键词】 奥沙利铂; 周围神经毒性; 痛觉过敏; 痛觉超敏; 行为学; 大鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015) 01-0013-05

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2015.01.003

Comparison of different behavioral test methods of rat models of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity

WANG Yuan-yuan¹, JIA Li-qun², KE Dan-dan¹, DENG Bo², DUAN Jin-long¹, YU Li-li²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

【Abstract】Objective To compare two different methods, the mechanical allodynia test and cold hyperalgesia test in a rat model of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. **Methods** Oxaliplatin frequently causes severe acute and chronic peripheral neuropathies. In this experimental study, 40 healthy female Wistar rats (body weight 210 ± 10 g) were used. We used Von Frey filament test to determine the 50% paw withdrawal threshold and mechanical allodynia in rats, and also used acetone spray and cold plate to examine the pain behavior in rats. **Results** Compared with the control group, the rats of model group showed a 50% decrease of the paw withdrawal threshold ($P < 0.05$), appearance of allodynia and hyperalgesia ($P < 0.05$), and increase of the number of paw withdrawals caused by cold stimulation ($P < 0.05$), but there were no obvious differences in the response to heat stimulation in rats of both groups. Those results were similar in general to the clinical manifestations in patients. **Conclusions** Both the two ways of mechanical allodynia test are good choices. von Frey filaments with bending forces of 4 g and 15 g are a better way to simulate the test of mechanical allodynia and hyperalgesia in clinical patients, while the up-down method can objectively and quantitatively reflect the reduction of paw withdrawal threshold. The acetone spray test allows us to immediately record the reaction of rats after cold stimulation. Our findings may be useful for further studies of oxaliplatin-induced neuropathy.

【Key words】 Oxaliplatin; Neuropathy; Allodynia; Hyperalgesia; pain behavior; Paw withdrawal threshold; Rat.

[基金项目] 国家自然科学基金(编号: 81173421)。

[作者简介] 王媛媛(1986-), 女, 博士研究生, 专业: 中西医结合防治肿瘤。Email: wanggy8633@163.com

[通讯作者] 贾立群, 北京市朝阳区樱花东路中日友好医院中西医结合肿瘤科, E-mail: liqun-jia@hotmail.com

奥沙利铂为第三代铂类药物,为目前进展期结肠癌、胃癌等恶性肿瘤的临床常用药物,其所导致的周围神经毒性是剂量限制性毒性,以感觉神经受损为主要表现,临床上表现为肢端麻木,感觉异常,伴或不伴痛性痉挛,遇冷加重等特点,已成为国内外肿瘤领域临床和基础研究的热点之一^[1]。目前国内外动物实验研究中,对于奥沙利铂周围神经毒性大鼠的感觉功能评价主要方法为观察其在机械性刺激及冷热温度刺激下的行为学改变,但方法不尽相同,且尚不统一^[2-4],亦未曾进行系统比较及评价。为此本研究通过复制奥沙利铂周围神经毒性大鼠模型,进行两种大鼠机械性痛觉敏感性测量方法、两种冷刺激缩足反应测量方法的比较研究,对大鼠行为症状学进行系统的评价。

1 材料和方法

1.1 材料药品及实验仪器

奥沙利铂(批号 13081211,江苏恒瑞医药股份有限公司);50 mg 溶解于 5% 葡萄糖溶液,终浓度 1 mg/mL,4℃ 保存备用。丙酮(批号 20130618,北京化工厂)。Von Frey 纤维丝:美国 North Coast Medical 公司;智能冷板仪:北京众实迪创科技有限公司;BME-410C 型全自动热痛刺激仪:中国医学科学院生物医学工程研究所;电子天平(Adventuer Ohavs AR0604)。

1.2 实验动物及分组给药方法

SPF 级雌性 Wistar 大鼠 40 只,体重约(210 ± 10)g,均购于北京华卓康生物科技股份有限公司【SCXK(京)2014-0004】,随机分为正常组、模型组各 20 只。参照 Homles^[5]的方法腹腔注射奥沙利铂 4 mg/kg,每周 2 次,连续 4 周(分别于第 1、2、8、9、15、16、22、23 天注射),建立标准奥沙利铂周围神经毒性大鼠模型,给药结束后奥沙利铂在大鼠体内累积剂量接近 32 mg/kg,近似 180 mg/m² 的人体应用剂量,正常组腹腔注射等体积 5% 葡萄糖。所有操作均在中日友好医院临床研究所屏障动物实验设施内进行【SYXK(京)2010-0011】。并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

2 行为学检测

2.1 机械性痛觉敏感性测定

2.1.1 50% 缩足阈检测(50% paw withdrawal threshold,50% PWT)

将大鼠置于金属网上,盖以透明的有机玻璃罩(23 cm × 17 cm × 13 cm),测试之前让大鼠适应环境 15 min,待梳理探究活动基本消失后,用一系列标准化的 Von Frey 纤维丝刺激后肢足底中心部位。大鼠在刺激时间内或在移开纤维时立即出现抬足或舔足行为视为阳性反应,而身体活动所引起的抬足反应不记为阳性反应。刺激从 2 g 开始,最大力度 15 g,每只后爪测量 3 次,根据 up-down 法推算出 50% 缩足阈值,以 50% PWT 低于 4 g 判定为成功动物模型^[6],大鼠行为学均于给药 1 h 后进行检测。

2.1.2 机械性痛觉过敏、超敏测试

将大鼠置于金属网上,盖以透明的有机玻璃罩(23 cm × 17 cm × 13 cm),测试之前让大鼠适应环境 15 min,待梳理探究活动基本消失后,分别采用 4 g、15 g Von-Frey 纤维丝刺激大鼠后肢足底,每侧足底测量 5 次,2 次刺激需间隔 6 s 以上,大鼠在刺激时间内或在移开纤维时立即出现快速的抬足反应记为阳性反应,而身体活动所引起的抬足反应不记为阳性反应。测试时记录双后肢抬足次数,并计算出阳性反应概率(阳性反应次数/10 × 100%^[7])。Von Frey 纤维 4 g 刺激大鼠足底出现抬足反应为机械刺激痛觉超敏反应,即轻微刺激即可引起动物反应;Von Frey 纤维 15 g 刺激大鼠足底出现抬足反应即机械刺激痛觉过敏反应。

2.2 冷热温度觉敏感性测试

2.2.1 冷刺激敏感度测试

(1) 冷刺激敏感度测试—丙酮喷洒法

参照 Flatters and Bennett^[8]中丙酮喷洒的方法进行大鼠冷刺激过敏反应的检测,大鼠置于金属网上,盖以透明的有机玻璃罩(23 cm × 17 cm × 13 cm),测试之前先让大鼠适应环境 15 min,待梳理探究活动基本消失后,将 50 μL 丙酮喷洒在大鼠后爪表面皮肤上,以丙酮开始喷洒时为 0 时,计时 40 s,统计大鼠 40s 内缩足次数。左右各 3 次,共计 6 次。

(2) 冷刺激敏感度测试—冷板仪法

依据仪器使用说明操作,打开冷板仪开关将温度设定在 4℃,待温度恒定达到设定温度时将大鼠放在冷板上,罩上透明有机玻璃罩,让其适应 1 min 后,开始记录大鼠 5 min 内抬足或舔足次数,身体活动或变换体位所引起的抬足反应不记为阳性反应。连续测定 3 次,取平均值。

2.2.2 热痛刺激缩足潜伏期(TWL)

依据仪器使用说明操作,将大鼠置于热痛刺激仪的玻璃板上,并罩以透明有机玻璃罩,让其适应 1 min 后,用热痛刺激仪照射灯照射大鼠足底,直至大鼠后肢抬起,记录刺激持续时间。设置自动切断时间为 30 s。从照射开始至大鼠出现抬足的时间即为热痛刺激潜伏期 TWL^[9]。刺激的间隔时间为 5 min,连续测定 3 次,取平均值。

2.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差不齐采用 Kruskal-Wallis H 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 50% 缩足阈值比较

第 3 次注射奥沙利铂后,即造模第 8 天,模型组大鼠 50% 缩足阈低于 4 g,较正常组相比明显降低 ($P < 0.05$)。模型组大鼠 50% 缩足阈随着奥沙利铂注射次数的增多,即奥沙利铂在体内蓄积量的增多而持续下降,直至试验结束时,50% 缩足阈甚至低于 2 g。而正常组大鼠 50% 缩足阈保持在 11 g 左右。见表 1。

3.2 机械性痛觉超敏、痛觉过敏测试

表 1 两组大鼠不同时间 50% 缩足阈值比较 (g, $n = 6$)

Tab.1 Comparison of the paw withdrawal thresholds

组别	Groups	Day 0	Day 8	Day 15	Day 23	Day 30
正常组	Vehicle	11.44 ± 4.67	12.56 ± 2.79	11.11 ± 3.73	10.22 ± 2.86	11.20 ± 3.31
模型组	Model	11.77 ± 2.97	3.42 ± 1.72 *	2.53 ± 1.06 *	1.92 ± 0.78 **	1.63 ± 0.52 **

注: * 与正常组比较, $P < 0.05$; ** 与正常组比较, $P < 0.01$ 。

Note. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with the vehicle group.

表 2 Von-Frey 4 g、15 g 大鼠缩足百分数比较 (% , $n = 6$)

Tab.2 Comparison of the ratio of responses to Von-Frey filament test (4 g, 15 g stimulus)

组别	Groups	Day 0	Day 8	Day 15	Day 23	Day 30
正常组 (4 g)	Vehicle	11.25 ± 9.27	12.50 ± 6.61	13.33 ± 7.46	11.43 ± 8.33	16.00 ± 10.20
模型组 (4 g)	Model	13.75 ± 4.84	55.00 ± 8.67 **	71.17 ± 21.15 **	73.75 ± 9.92 **	80.00 ± 12.47 **
正常组 (15 g)	Vehicle	25.00 ± 21.79	28.57 ± 12.43	31.25 ± 6.00	23.75 ± 13.17	29.00 ± 13.00
模型组 (15 g)	Model	26.25 ± 15.76	70.00 ± 15.12 *	71.43 ± 18.33 **	88.33 ± 11.69 **	87.78 ± 9.16 **

注: * 与正常组比较, $P < 0.05$; ** 与正常组比较, $P < 0.01$ 。

Note. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with the vehicle group.

表 3 丙酮喷洒法、冷板仪法检测两组大鼠冷刺激缩足次数 (次, $n = 8$)

Tab.3 Number of withdrawal responses to acetone test and cold plate test

组别	Groups	Day 0	Day 8	Day 15	Day 23	Day 30
正常组 (丙酮)	Vehicle	1.83 ± 0.87	1.67 ± 0.75	1.71 ± 0.88	1.86 ± 0.60	2.00 ± 0.47
模型组 (丙酮)	Model	2.25 ± 0.66	4.14 ± 0.83 *	5.14 ± 0.99 **	5.00 ± 0.87 **	4.88 ± 1.10 **
正常组 (冷板仪)	Vehicle	8.67 ± 2.94	7.83 ± 2.04	8.50 ± 1.87	8.00 ± 1.63	8.00 ± 1.63
模型组 (冷板仪)	Model	9.33 ± 1.51	17.88 ± 2.79 **	15.17 ± 3.37 *	11.00 ± 2.10 *	13.00 ± 2.76 *

注: * 与正常组比较, $P < 0.05$; ** 与正常组比较, $P < 0.01$ 。

Note. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with the vehicle group.

第三次注射奥沙利铂,模型组 Von-Frey 4 g、15 g 刺激缩足百分率显著高于正常组,出现机械性痛觉超敏和痛觉过敏行为 ($P < 0.05$)。且随着奥沙利铂注射次数的增多,大鼠缩足百分数持续升高至第 30 天,达到 80% 以上。见表 2。

3.3 丙酮喷洒法、冷板仪法检测两组大鼠冷刺激缩足次数

丙酮喷洒法结果显示,模型组与正常组相比,于造模第 8 天(第三次注射奥沙利铂)后,模型组大鼠出现丙酮刺激后缩足反射次数明显增多,以抬足、甩足、舔足为表现。并持续至第 30 天(见表 3)。冷板仪法检测结果表明,造模开始第 8 天模型组大鼠较正常组相比冷刺激引起的缩足次数明显增多 ($P < 0.05$),即模型组大鼠出现冷刺激引起的感觉过敏反应,且于第三次奥沙利铂给药后平均缩足次数最高,为 18 次,随后有逐渐下降的趋势。两种检测方法结果均提示奥沙利铂周围神经毒性模型大鼠在第三次注射奥沙利铂后即出冷刺激过敏的表现,且持续存在该表现直至造模结束(见表 3)。

3.4 热痛刺激缩足潜伏期 (TWL)

热缩足潜伏期观察动物在热痛刺激是否出现感觉过敏反应。结果显示,各组大鼠热缩足潜伏期差异均无显著性 ($P > 0.05$)。(见表 4)。

表 4 热痛刺激缩足潜伏期($s, n = 6$)

Tab. 4 Withdrawal latency of the responses to heat stimulation

组别 Groups	Day 0	Day 8	Day 25	Day 30
正常组 Vehicle	16.08 ± 5.2	16.61 ± 4.5	18.42 ± 3.0	17.72 ± 3.5
模型组 Model	17.92 ± 4.5	16.77 ± 3.4	19.59 ± 4.3	17.24 ± 3.1

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与正常组比较,** $P < 0.01$ 。

Note. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with the vehicle group.

4 讨论

奥沙利铂是继顺铂、卡铂之后的第 3 代铂类金属抗肿瘤药物,目前临床上已广泛应用于结直肠癌、胃癌等治疗。其周围神经毒性,呈剂量限制性和依赖性,常导致外周感觉神经病变。奥沙利铂周围神经毒性临床上以感觉神经障碍为特点,表现为肢端麻木,感觉异常,冷刺激诱发或加剧的痛觉超敏或感觉超敏,严重时影响肢体功能。奥沙利铂引起的周围神经毒性机制较为复杂^[10],目前国内外已开展相关临床及动物实验的研究^[11-12],成为热点之一^[2-3,13-14]。

奥沙利铂周围神经毒性临床上患者表现出以感觉神经障碍为特点的临床表现,因此实验动物行为学的评价则针对其爪部或尾部的感觉功能进行检测。动物实验中,关于大鼠感觉功能评价最常用的方法为痛阈测定,包括机械痛阈测定、热痛阈测定、光热测痛法、观察法和痛级均数等^[15-17]。目前国内外文献中对于奥沙利铂周围神经毒性大鼠的感觉功能评价多数学者采用观察大鼠在机械性刺激及冷热温度刺激下的痛行为学的方法,尽管具体方法不尽相同^[2-4]。

本实验研究中机械性刺激实验采用了两种国内外常用方法,一种为采用一系列标准化的 Von Frey 纤维丝刺激后根据 up-down 法推算出 50% 缩足阈值;另一种为只采用 4 g 和 15 g 的 Von-Frey 纤维丝刺激,观察大鼠缩足百分率。本实验结果显示,奥沙利铂所致周围神经毒性大鼠既存在 50% 缩足阈值显著下降,即对机械性刺激引起的疼痛耐受程度降低;同时又存在 4 g 和 15 g 的 Von-Frey 纤维丝刺激下缩足百分率显著升高,均与文献报道一致^[16-18]。该两种观察方法均能较好的评价大鼠行为学改变。up-down 法可以观察到大鼠对机械刺激引起疼痛的耐受程度,对应到相应的 Von-Frey 纤维丝的克数,可以客观量化的反应出大鼠缩足阈值下降的程度;4 g 和 15 g 法可以更具体的反应大鼠是否存在痛觉过敏和痛觉超敏状态。两种检查方法并不冲突,奥沙

利铂大鼠出现 50% 缩足阈值下降即说明其对机械刺激耐受降低,对一般性疼痛刺激不能耐受、对轻微刺激更加敏感,即可出现痛觉过敏、痛觉超敏。本实验中模型组大鼠 50% 缩足阈值低于 2 g,可以推测其在 Von-Frey 纤维 4 g 刺激下也会出现阳性缩足反应,即出现痛觉超敏;同理在 Von-Frey 纤维 15 g 的刺激下也会出现阳性缩足反应,即痛觉过敏反应。而 4 g 和 15 g 方法则更好的模拟了临床患者的痛觉过敏、超敏反应,更贴近临床实际,但是仅仅依据 4g 和 15g 方法的结果推理不出大鼠 50% 缩足阈值。正常组大鼠是存在比例较低 4 g 和 15 g Von-Frey 纤维丝刺激阳性反应的,同国内外文献报道一致,考虑为动物对外界刺激的正常反应。因此,两种机械性痛觉敏感性检测方法原理一致,操作难易程度相同,只是各有侧重,但均可以较好的评价动物对机械刺激的反应。

本实验中冷刺激缩足次数实验亦采用了两种国内外常用方法。一种为丙酮喷洒方法;另一种为使用冷板仪检测法。丙酮喷洒法的特点为可以直观的观察到大鼠足底皮肤一旦受到冷刺激后瞬间的反应,同时可以观察统计大鼠缩足潜伏期,但丙酮喷洒法刺激温度不易界定,同时缩足潜伏期测量操作有一定难度;冷板仪可始终保持大鼠足底接触 4℃,保证低温恒定,但由于大鼠的随意运动干扰,对于阳性抬足反应的观察不如丙酮法直观。

热刺激实验本文采用热板仪的方法,亦有热痛刺激仪、甩尾实验等^[6,9]。本实验结果显示热刺激对于二组大鼠行为学无明显影响,与文献报道一致^[9],亦与临床病人表现相同,无明显热刺激诱发或加重症状的表现。说明奥沙利铂所致周围神经毒性不表现出对热刺激的改变。

除了神经病理性疼痛之外,临床上化疗的患者同时会存在手足麻木的症状。手足麻木属主观感觉,临床研究中多采用“治愈、显效、有效、无效”、或麻木程度分级作为疗效评价标准^[19-21],目前对于手足麻木的动物行为学评价尚无明确有效的方法。临床研究结果显示,中药温经通络散外用可有效改善

患者的手足麻木,而动物实验目前无法评价其在治疗手足麻木该方面的疗效,以及进一步机制的探讨,故仍需进一步研究动物评价方法。

本研究探讨两种不同的机械刺激、冷温度刺激奥沙利铂周围神经毒性大鼠的行为学检测方法,分析了各自的方法的特点和侧重点,希望为今后行为学检测方法的选择提供一定的参考依据。

参 考 文 献

- [1] Sereno M, Gutiérrez-Gutiérrez G, Gómez-Raposo C, et al. Oxaliplatin induced-neuropathy in digestive tumors [J]. Crit Rev Oncol Hematol. 2014, 89(1):166-178.
- [2] Cavaletti G, Petruccioli MG, Mamioli P, et al. Circulating nerve growth factor level changes during oxaliplatin treatment-induced neurotoxicity in the rat [J]. Anticancer Res. 2002, 22(6C): 4199-4204
- [3] Kawashiri T, Egashira N, Watanabe H, et al. Prevention of oxaliplatin-induced mechanical allodynia and neurodegeneration by neurotrophin in the rat model[J]. Eur J Pain. 2011,15(4): 344-350
- [4] Ling B, Coudoré-Civiale MA, Balaýssac D, et al. Behavioral and immunohistological assessment of painful neuropathy induced by a single oxaliplatin injection in the rat [J]. Toxicology. 2007, 234(3): 176-184.
- [5] Homles J, Stanko J, Varchenko M, et al. Comparative neurotoxicity of oxaliplatin, cisplatin, and ormaplatin in a Wistar rat model [J]. Toxicol Sci. 1998,46(2): 342-351.
- [6] Dixon WJ. Efficient analysis of experimental observations [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1980, 20: 441-462.
- [7] Zheng FY, Xiao WH, Bennett GJ. The response of spinal microglia to chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathies is distinct from that evoked by traumatic nerve injuries[J]. Neuroscience. 2011, 176: 447-454
- [8] Flatters SJ, Bennett GJ. Ethosuximide reverses paclitaxel- and icristine-induced painful peripheral neuropathy [J]. Pain, 2004; 150-161.
- [9] Hargreaves K, Dubner R, Brown F, et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia [J]. Pain.1988, 32(1): 77-88.
- [10] Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy [J]. Toxicology. 2012, 291(1-3): 1-9.
- [11] Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, et al. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage [J]. Cancer Treat Rev. 2008, 34(4): 368-377.
- [12] 董梅, 邢锴元, 刘鹏, 等. 钙镁制剂和谷胱甘肽预防奥沙利铂所致神经毒性的效果观察 [J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(3):208-211.
- [13] Robinson CR, Zhang H, Dougherty PM. Astrocytes, but not microglia, are activated in oxaliplatin and bortezomib-induced peripheral neuropathy in the rat [J]. Neuroscience. 2014, 274: 308-317.
- [14] Di Cesare Mannelli L, Pacini A, Matera C, et al. Involvement of $\alpha 7$ nAChR subtype in rat oxaliplatin-induced neuropathy: effects of selective activation [J]. Neuropharmacology. 2014, 79: 37-48.
- [15] Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw [J]. J Neurosci Methods. 1994, 53(1): 55-63.
- [16] Hargreaves K, Dubner R, Brown F, et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia [J]. Pain. 1988, 32(1): 77-88.
- [17] Abbott FV, Franklin KB, Westbrook RF. The formalin test: scoring properties of the first and second phases of the pain response in rats [J]. Pain. 1995, 60(1): 91-102
- [18] Kawashiri T, Egashira N, Watanabe H, et al. Prevention of oxaliplatin-induced mechanical allodynia and neurodegeneration by neurotrophin in the rat model [J]. Eur J Pain. 2011, 15(4): 344-350
- [19] 姜彦妮, 田爱平, 张侠, 等. 中医外治化疗性周围神经病变的多中心、随机、双盲、对照临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2682-2685.
- [20] 杨志峥, 宫深谋, 雷妍伟. 中西医结合治疗化疗引起的手足麻木临床研究 [J]. 中医学报, 2011, 2(162): 1383-1384.
- [21] Lei S, Jia L, Lou Y. Study on compound herbal medicine LC07 treating chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. J Clin Oncol, 26; 2008 (May 20 suppl: abstr 20735)

[收稿日期] 2014-09-19