

绞股蓝皂苷对奥沙利铂所致大鼠神经毒性保护作用及机制研究

余伟¹, 赵博², 张秀¹, 黄乔¹, 左斌¹, 吴杰^{2*}¹三峡大学第一临床医学院 湖北省宜昌市中心人民医院, 宜昌 443002; ²三峡大学医学院, 宜昌 443002

摘要:本研究主要探讨绞股蓝皂苷(Gyenoside, GPS)对奥沙利铂所致大鼠周围神经毒性保护作用及其分子机制。将雄性SD大鼠随机分为正常对照组、模型对照组、GPS低、中、高剂量组。除正常对照组外,其他各组均腹腔注射奥沙利铂4 mg/kg,同时模型对照组灌胃给予溶媒5%葡萄糖,GPS低、中和高分别灌胃给予50、100和200 mg/kg GPS,定期检测温度和机械刺激下大鼠行为变化,给药40天后处死大鼠。ELISA检测血浆中NGF含量,Western blot检测L4-5背根神经节中Nrf2及其下游NQO-1和HO-1蛋白表达水平。结果,与正常对照组相比,模型对照组出现明显行为学改变、血浆NGF下降,Western blot检测发现Nrf2及其下游NQO-1和HO-1蛋白表达水平显著下降。而给予GPS后可显著改善大鼠行为学改变;GPS低中高剂量组可上调Nrf2及其下游NQO-1和HO-1水平。综上所述,GPS可改善奥沙利铂所致大鼠周围神经毒性温度和机械刺激下的行为学改变,其机制与上调NGF水平以及Nrf2信号通路有关。

关键词:奥沙利铂;绞股蓝皂苷;神经毒性;背根神经节;Nrf2信号

中图分类号:R966

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.10.021

Protective Effect of Gyenoside on Peripheral Nerve Toxicity Induced by Oxaliplatin in Rats and Its Mechanism

YU Wei¹, ZHAO Bo², ZHANG Xiu¹, HUANG Qiao¹, ZUO Bin¹, WU Jie^{2*}

¹The First Clinical Medical School of China Three Gorges University & Hubei Yichang People's Hospital, Hubei Yichang 443002, China; ²Medical College of China Three Gorges University, Hubei Yichang 443002, China

Abstract: To explore the protective effects and its molecular mechanism of action of gyenoside (GPS) on the improvement of peripheral nerve toxicity induced by oxaliplatin in rats. Male SD rats were randomly divided into normal control group, model control group, the low-, medium- and high-dose of GPS groups. Except of the normal control group, peripheral nerve toxicity rat models were established by intraperitoneal injection with oxaliplatin (4 mg/kg), meanwhile, different doses of GPS were given by gavage, the behavior changes of rats under mechanical stimulation and temperature were observed at different point time. At the end of the experiment, rats were sacrificed, the levels of serum NGF were determined by ELISA, and the relative expression levels of Nrf2 and its downstream molecular NQO-1, HO-1 in L4-5 dorsal root ganglion were detected by Western blot. Results: When compared with the normal control group, the mechanical withdrawal threshold and the cold stimulus response threshold were significantly reduced in the model control group. In addition, the levels of serum NGF and the protein expression levels of Nrf2, NQO-1 and HO-1 in L4-5 dorsal root ganglion were significantly reduced. Conversely, GPS significantly elevated threshold of mechanical withdrawal and cold stimulus response, significantly increased the levels of NGF in serum and the relative expression levels of Nrf2, NQO-1 and HO-1 protein in L4-5 dorsal root ganglion. In conclusion, GPS improves oxaliplatin-induced peripheral nerve toxicity by increasing the levels of serum NGF and upregulating the Nrf2 signal.

Key words: oxaliplatin; gyenoside; nerve toxicity; dorsal root ganglion; Nrf2 signal

奥沙利铂是第三代铂类制剂,广泛应用于多种消化道恶性肿瘤的一线治疗。由于应用广泛,不良

反应也愈加受到关注。奥沙利铂导致的周围神经病变是目前临床上最为常见的不良反应,发生率高达85%~95%,同时存在剂量相关性^[1]。其不良反应主要表现为肢体麻木,感觉异常,伴或不伴有痛性痉挛,遇冷加重等特点,多程化疗后明显影响患者生活质量,还可能使有效的治疗方案被迫更换为二线方

收稿日期:2017-12-19 接受日期:2018-03-13

基金项目:国家自然科学基金(81402958);湖北省教育厅科学技术研究计划优秀中青年人才项目(Q20141208);三峡大学科学基金(KJ2012B061)。

*通信作者 Tel:86-717-6397199; E-mail:815351059@qq.com

案,间接影响患者的临床获益。

绞股蓝(*Gynostemma Pentaphyllum*)为葫芦科绞股蓝属多年生攀缘草质藤本植物,又名七叶胆、公罗锅底。绞股蓝以全草供药食兼用,味苦、性寒,具有清热解毒、补气、止咳、祛痰之功效。研究发现,绞股蓝具有多种生物活性,如降低心肌缺血再灌注损伤、抗血栓以抑制血小板聚集、降血糖、调血脂、增强免疫、护肝、抗氧化、抗肿瘤等作用^[2];绞股蓝含有多种化学成分,其中绞股蓝皂苷(Gypenoside, GPS)是其活性成分之一。研究报道, GPS 可通过激活 PI3K/Akt 信号转导通路抑制神经元凋亡,拮抗谷氨酸诱导的胎鼠大脑皮质层神经元氧化性损伤^[3]。GPS 还可以通过提高细胞内增殖细胞核抗原的表达量,促进体外培养的神经前体细胞增殖,其最佳作用浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[4]。不仅如此,绞股蓝还可以通过影响 cyclin A、cyclin B1 蛋白和钙离子含量,对 A β 1-40 引起的动物学习记忆能力减退有一定的逆转作用^[5]。然而, GPS 是否可改善奥沙利铂所致大鼠神经毒性,目前尚未见研究报道。因此,本研究探讨了 GPS 对奥沙利铂所致的神经毒性的保护作用及其分子机制,为临床寻找改善患者神经毒性药物提供实验依据。

1 材料

1.1 药物

GPS 购自北京中科盈创生物科技有限公司,纯度 >95%。

1.2 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠,体重约 200 ± 10 g,购于三峡大学实验动物中心(实验动物使用许可证号 SYXK[鄂]2017-0061),并于三峡大学动物实验中心饲养(实验动物伦理批号 2017070A)。动物饲养于室温 20 ~ 25 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度 40% ~ 60% 的环境中,自由进食和饮水。

1.3 试剂与仪器

奥沙利铂(批号:170502AF,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 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用;丙酮;Nrf2(货号:ab137550)、HO-1(货号:ab13248)、NQO-1(货号:ab28947)抗体、NGF ELISA 试剂盒(货号:ab100757)购自 abcam 公司;电子 Von Frey 测痛仪,Model 2390CE,ITC Life Science;BX53 正置光学显微镜(OLYMPUS)。

2 方法

2.1 分组、造模及给药

SPF 级 SD 雄性大鼠 60 只(实验动物生产许可证 SCXK[鄂]2017-0012),随机分为正常对照组、模型对照组、GPS 低、中、高剂量组,每组 12 只。参照 HomLes 的方法^[6]腹腔注射奥沙利铂 4 mg/kg,每周 2 次,共注射给药 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,正常对照组腹腔注射等体积 5% 葡萄糖。GPS 低、中、高剂量组分别灌胃给予 50、100、200 mg/kg,一周灌胃 6 天,周日不给药,灌胃给药 40 天。

2.2 行为学检测

2.2.1 一般情况监测

观察大鼠给药后四肢皮肤色泽、肌肉弹性、姿势步态情况,观察有无运动障碍,避免影响动物对伤害性刺激的反应。定期记录大鼠体重变化。

2.2.2 机械性缩足反射阈值的测定

机械触痛异常采用机械性缩足反射阈值(PWT)测定。分别于给药后的第 0、7、14、21、28 天进行。将大鼠置于金属网上,盖以透明的有机玻璃箱,测试之前让大鼠适应环境 15 min,用 Von Frey 纤维丝垂直刺激后肢足底中部皮肤,缓慢增加刺激压力。大鼠出现抬足或舔足行为视为阳性反应时,读取 Electrovon Frey 读数器上显示的最大值。刺激从 2 g 开始,设定切断压力为 200 g 以避免损伤大鼠足底组织。每只后肢双足重复测量 5 次,每次间隔 5 min。去除最大和最小值计算余下的平均值即为大鼠的 PWT 值^[7]。

2.2.3 冷刺过敏反应测定

参照 Flatters 方法^[8]进行检测。分别于第 0、8、15、23、30 天进行实验。大鼠置于金属网上,盖以透明的有机玻璃箱,测试前先使大鼠适应环境 15 min,将 50 μL 丙酮喷洒在大鼠后爪表面皮肤上,以开始喷洒时为 0 时,计时 40 s,统计大鼠 40 s 内缩足次数。双后足各 3 次,共计 6 次。

2.3 血浆中 NGF 含量检测

实验结束后,戊巴比妥钠 60 mg/kg 腹腔注射麻醉后,开胸腹主动脉取 2 管全血,每管 2 mL,采用 ELISA 法检测 NGF 含量。

2.4 Western blot 检测 Nrf2、NQO1、HO-1 表达水平

称取约 50 mg 的 L4-5 段背根神经节,将组织剪成细小碎片,按照细胞核蛋白与细胞质蛋白抽提试

剂盒操作步骤提取核蛋白。BCA 法对蛋白进行定量,加入 Loading buffer 后煮沸变性 5 ~ 10 min 再进行电泳和转膜,5% 脱脂牛奶封闭 1 h,然后加入不同稀释比例的一抗(Nrf2,1:2 000;HO-1,1:500;NQO-1,1:1 000)4 ℃ 孵育过夜和二抗室温孵育 1 h,用 ECL 化学发光显影液,于化学发光凝胶成像系统中显影成像,Image propLus 6.0 软件对结果进行灰度扫描分析,以 Lamin B 为内参,计算各蛋白条带灰度与内参照的灰度比值。每组实验各重复 3 次。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计处理,计量资料以 Mean ± SD 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。与空白对照组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与模型对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

3 结果

3.1 一般情况观察

大鼠接受奥沙利铂注射后,四肢末端皮肤略显苍白,舔足及抬足活动增加。自主活动次数未见减少。与正常对照组相比,模型对照组在给药后的第 28 和 35 天的体重显著下降,差异具有统计学意义。提示奥沙利铂注射液后,大鼠体重变化增长减慢,并随着奥沙利铂累积剂量的增加,增长速度变慢。与模型对照组相比,GPS 低、中、高剂量组体重逐渐增

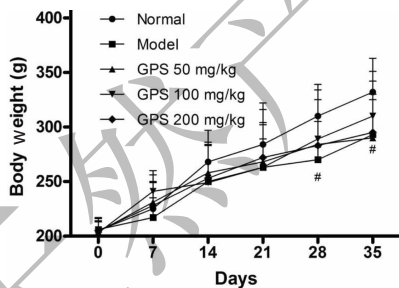


图1 各组大鼠体重变化情况比较 ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

Fig. 1 Effect of GPS on weigh of rats ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

注:Normal:正常对照组;Model:模型对照组;GPS 50 mg/kg:绞股蓝皂苷低剂量组;GPS100 mg/kg:绞股蓝皂苷中剂量组;GPS 200 mg/kg:绞股蓝皂苷高剂量组。与正常对照组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与模型对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

Note:Normal:Normal control group;Model:Model control group;GPS 50 mg/kg:GPS low dose group;GPS 100 mg/kg:GPS medium dose group;GPS 200 mg/kg:GPS high dose group;Compared with Normal control group,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;compared with Model control group,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

长,未见显著性差异。具体见图1。

3.2 GPS 对机械缩足反射阈值的影响

与正常对照组相比,模型对照组逐渐出现触痛觉过敏情况,随着用药时间的延长,大鼠的机械缩足反射阈值明显降低($P < 0.01$)。模型对照组行为学从给药第 7 天开始改变稳定并持续存在直至试验结束。GPS 中、高剂量干预后,从给药第 14 天开始与模型对照组相比,机械缩足反射阈值较前明显升高。

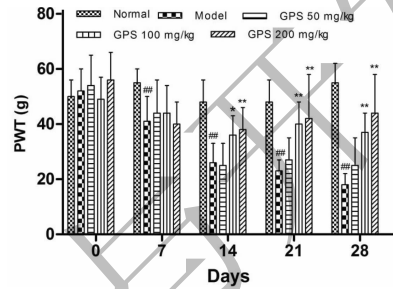


图2 GPS 对机械缩足反射阈值的影响

Fig. 2 Effect of GPS on the mechanical withdrawal threshold of rats

注:Normal:正常对照组;Model:模型对照组;GPS 50 mg/kg:绞股蓝皂苷低剂量组;GPS 100 mg/kg:绞股蓝皂苷中剂量组;GPS 200 mg/kg:绞股蓝皂苷高剂量组。与正常对照组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与模型对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

Note:Normal:Normal control group;Model:Model control group;GPS 50 mg/kg:GPS low dose group;GPS 100 mg/kg:GPS medium dose group;GPS 200 mg/kg:GPS high dose group;Compared with Normal control group,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;compared with Model control group,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

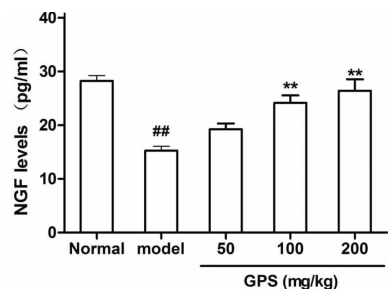


图3 GPS 对大鼠血浆 NGF 含量的影响

Fig. 3 Effect of GPS on the levels of serum NGF in rats

注:Normal:正常对照组;Model:模型对照组;GPS 50 mg/kg:绞股蓝皂苷低剂量组;GPS 100 mg/kg:绞股蓝皂苷中剂量组;GPS 200 mg/kg:绞股蓝皂苷高剂量组。与正常对照组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与模型对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

Note:Normal:Normal control group;Model:Model control group;GPS 50 mg/kg:GPS low dose group;GPS 100 mg/kg:GPS medium dose group;GPS 200 mg/kg:GPS high dose group;Compared with Normal control group,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;compared with Model control group,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

表 1 GPS 对大鼠不同时间冷刺激缩足次数的影响 ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of GPS on the cold stimulus response threshold at different times of rats ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	第 0 日 Days (0)	第 8 日 Days (8)	第 15 日 Days (15)	第 23 日 Days (23)	第 30 日 Days (30)
正常对照组 Normal	2.54 ± 0.41	2.28 ± 0.61	2.49 ± 0.58	2.16 ± 0.39	1.98 ± 0.43
模型对照组 Model	2.31 ± 0.47	3.89 ± 0.67	5.31 ± 0.47 ^{###}	5.13 ± 0.54 ^{###}	4.93 ± 0.69 ^{###}
GPS 低剂量组 GPS50 mg/kg	2.23 ± 0.51	3.36 ± 0.66	4.81 ± 0.65	3.22 ± 0.41	3.08 ± 0.56
GPS 中剂量组 GPS100 mg/kg	2.48 ± 0.34	3.14 ± 0.55	3.35 ± 0.45 [*]	3.04 ± 0.39 [*]	2.81 ± 0.41 [*]
GPS 高剂量组 GPS 200 mg/kg	2.30 ± 0.45	3.34 ± 0.62	3.35 ± 0.61 [*]	3.03 ± 0.61 [*]	2.49 ± 0.44 ^{**}

注: 与正常对照组比较, [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.01$; 与模型对照组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ 。

Note: Compared with Normal control group, [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.01$; compared with Model control group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$.

3.3 GPS 对大鼠不同时间冷刺激缩足反射次数的影响

结果见表 1。与正常对照组相比, 模型对照组中从第 15 天开始经过丙酮刺激后缩足反射次数显著增高, 差异具有统计学意义。与模型对照组相比, 在造模第 15 d 中高剂量组出现缩足反射次数明显增多, 差异具有显著性。

3.4 GPS 对大鼠血浆 NGF 含量的影响

结果如图 3 所示, 与正常对照组相比, 模型对照组大鼠 NGF 水平显著降低, GPS 给药组后, GPS 可剂量依赖性升高血浆中 NGF 含量。

3.5 GPS 对 Nrf2、HO-1 及 NQO1 蛋白表达水平的影响

结果见图 4。与正常对照组相比, 模型对照组

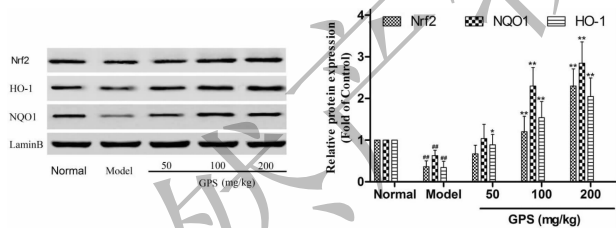


图 4 GPS 对 Nrf2、HO-1 及 NQO1 蛋白表达水平的影响
Fig. 4 Effect of GPS on the relative protein expression levels of Nrf2, HO-1 and NQO1 in L4-5 dorsal root ganglion of rats ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

注: Normal; 正常对照组; Model; 模型对照组; GPS 50 mg/kg; 绞股蓝皂苷低剂量组; GPS 100 mg/kg; 绞股蓝皂苷中剂量组; GPS 200 mg/kg; 绞股蓝皂苷高剂量组。与正常对照组比较, [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.01$; 与模型对照组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ 。

Note: Normal; Normal control group; Model; Model control group; GPS 50 mg/kg; GPS low dose group; GPS 100 mg/kg; GPS medium dose group; GPS 200 mg/kg; GPS high dose group; Compared with Normal control group, [#] $P < 0.05$, ^{###} $P < 0.01$; compared with Model control group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$

Nrf2、HO-1 以及 NQO1 蛋白表达水平均显著降低。GPS 给药组 Nrf2、HO-1 以及 NQO1 蛋白表达水平显著上调, 且具有剂量依赖性。

4 讨论

mFOLFFOX6 方案是肠癌术后辅助化疗以及复发转移行大肠癌的一线化疗方案。而奥沙利铂是其关键药物, 与其他的铂类药物相比, 它只有轻微的血学毒性以及胃肠道反应, 且不会导致严重的耳毒性和肾毒性。然而, 它却会导致严重的急性和慢性周围神经病变, 并伴随神经病理性疼痛。奥沙利铂毒性主要包含急性和慢性神经毒性, 分述如下: ①急性神经毒性发生在临床输注期间或输注结束后数小时内, 主要表现为四肢末端神经感觉异常, 如指趾麻木或感觉减退, 口周感觉异常。极少数患者出现短暂的咽喉部感觉麻木、喉头紧缩感、舌感觉异常等。遇冷刺激后上述症状加重。急性毒性反应与患者输液速度相关, 一般情况下奥沙利铂剂量达到 90 mg/m² 时发生, 延长输液时间可有效防止出现喉头紧缩感的发生^[9]。上述反应经过有效的处理后一般情况下数小时至数天即可恢复, 不会造成永久性损害^[10]。②奥沙利铂的慢性神经毒性呈剂量依赖性, 在累积剂量 ≥ 慢性神 mg/m² 的患者中常见, 当累积剂量达 650 ~ 700 mg/m² 时约有 10% 的患者出现肢体感觉麻木和感觉异常持续不退, 随后可发生震荡感受降低, 本体感受迟钝, 精细分辨力及行为减退, 随着累积剂量上升而强度增强。当累及剂量达到 780 ~ 850 mg/m² 时约有 15% 的患者出现感觉神经症状并导致功能障碍^[11]。而慢性神经毒性不会因暴露于寒冷而被诱发, 冷刺激并不加重。而急性毒性有自限性, 给药数天后会逐渐减轻, 但多疗程反复给药造成的慢性神经病理性疼痛却持续存在, 因此

慢性毒性是奥沙利铂临床应用的剂量限制性副作用,往往导致化疗的中断,被迫更换二线方案,进而影响患者生存。本实验研究结果显示,GPS可显著提高奥沙利铂所致大鼠机械缩足反射阈值和减少冷刺激缩足反射次数,提示,GPS对奥沙利铂所致大鼠神经毒性具有明显的改善作用。

NGF主要由神经支配的外周组织和星形胶质细胞分泌,作用于神经末梢的NGF受体形成复合体,经逆向轴浆运输抵达神经元胞体,与核受体结合促进胞体合成蛋白质,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^[12],同时对于NGF对于中枢神经系统损伤后神经再生亦可起到重要作用^[13]。动物实验及临床研究均发现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。NGF水平降低考虑与奥沙利铂的细胞毒作用造成外周组织分泌NGF功能减退及可能影响轴突转运有关,且NGF分泌减少使神经元蛋白质合成受阻,导致胞体与周围神经的结构及功能受损,又会影响轴突转运,形成恶性循环^[14]。本研究发现,模型对照组NGF显著下降,GPS给药组可显著升高NGF表达水平。考虑本研究结果显示,给药第14d后,GPS较模型对照组NGF水平显著升高,提示GPS对神经毒性的保护作用可能与抑制奥沙利铂对外周组织的损伤,保护外周组织,促进NGF分泌有关。

机体在受到外界有害物质刺激时会激活一系列的酶(如过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、HO-1和NQO1等)参与抗氧化、抗炎和解毒反应,以缓解细胞压力,保护机体。而Nrf2信号通路是主要的抗氧化应激信号通路。大量研究表明GPS具有明显的抗氧化作用^[15]。如GPS能够显著提高大鼠血清的总SOD活性,明显降低血浆、脑、肾上腺组织中脂质过氧化物的生成,阻止自由基对细胞的破坏。因此,我们进一步研究了GPS对Nrf2信号通路的影响。结果,模型对照组大鼠的Nrf2、NQO1以及HO-1水平显著下降,而GPS可显著诱导细胞核内Nrf2、NQO1以及HO-1的蛋白表达,呈现一定的剂量依赖性。提示GPS可通过调节Nrf2水平,调节其下游NQO1和HO-1表达,从而发挥抗氧化作用,保护奥沙利铂所致的神经细胞损伤。

本研究初步探讨了GPS对奥沙利铂所致周围神经毒性模型大鼠的干预作用。结果显示,GPS可显著改善该模型大鼠的行为学改变,其作用机制可

能与提高NGF水平,调节Nrf2水平以及下游的NQO1和HO-1有关。本研究为GPS的临床应用提供了新的理论依据。

致谢:本实验主要在三峡大学医学院国家中医药管理局中药药理科研三级实验室和三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室完成。在此,感谢实验室老师对我们的指导和帮助。

参考文献

- Zhang XL(张学兰),Zhang X(张侠). Research progress in prevention and treatment of peripheral neuropathy associated with oxaliplatin[J]. *Adverse Drug React J*(药物不良反应杂志),2016,18:132-136.
- Shu B(束波),Liu ZJ(刘志江),Qian MZ(钱民章). Effects of gypenosides on vascular smooth muscle cells phenotype in hyperlipidemic Rats[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发),2017,29:217-223.
- Liu LH(刘鲁华),Lu SM(逯素梅),Sun T(孙涛),et al. Protective effect of gypenoside on peripheral nerve toxicity induced by oxaliplatin in rats and its mechanism of action [J]. *J Shandong Univ: Health Sci*(山东大学学报:医学版),2008,4:370-373+378.
- Xie SS(谢珊珊),Wang YZ(王玉卓),Sun T(孙涛),et al. Effect of gypenosides on proliferation of neural precursor cells in vitro[J]. *J Shandong Univ: Health Sci*(山东大学学报:医学版),2010,48:85-90.
- Yao BC(姚柏春),Yuan H(袁华),Huang X(黄翔),et al. Effects of gypenosides on cell cycle-related protein expression and calcium homeostasis in hippocampal neurons of rats treated with B-amyloid protein fragment 1-40[J]. *Chin J Pathophysiol*(中国病理生理杂志),2006,8:1618-1622.
- HoLmes J,Stanko J,Varchenko M,et al. Comparative neurotoxicity of oxaliplatin, cisplatin, and irinotecan in a Wistar rat model[J]. *Toxicol Sci*,1998,46:342-351.
- Dixon WJ. Efficient analysis of experimental observations [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*,1980,20:441-62.
- Flatters SJ, Bennett GJ. Ethosuximide reverses paclitaxel- and vincristine-induced painful peripheral neuropathy [J]. *Pain*,2004,109:150-161.
- Extra JM, Marty M, Brienza S, et al. Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin [J]. *Semin Oncol*,1998,25:13-22.
- Wu JJ(吴建军). Research progress of a new-generation platinum compounds oxaliplatin [J]. *Med Recapitulate*(医学综述),2012,18:1906-1908.

(下转第1673页)