

引用:田英洁,苏亮,陈晓涵,袁国兴,郭志江,苌安,吴洁.针刺治疗多发性骨髓瘤周围神经病变的临床疗效及安全性的系统评价[J].中医药导报,2025,31(1):143-152.

针刺治疗多发性骨髓瘤周围神经病变的临床疗效及安全性的系统评价*

田英洁^{1,2},苏亮¹,陈晓涵¹,袁国兴¹,郭志江¹,苌安¹,吴洁¹

(1.中国中医科学院广安门医院,北京 100053;2.北京中医药大学,北京 100028)

[摘要] 目的:评估针刺治疗多发性骨髓瘤周围神经病变(MMPN)的疗效及安全性。方法:检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library等数据库建库至2023年10月19日有关针刺治疗MMPN的临床研究,纳入报告癌症治疗相关神经毒性功能评估量表(FACT/GOG-Ntx)评分、神经传导速度、临床总神经病变评分(TNSc)、疼痛评分的研究,安全性评价通过不良事件的发生率进行判断。两名研究者独立进行文献筛选、资料提取及质量评价,通过RevMan 5.3和Stata 16软件进行数据分析。结果:纳入9项研究,包括5项RCT和4项单臂研究,共381例患者。针刺联合西药治疗后患者FACT/GOG-Ntx评分下降,差异有统计学意义[MD=-4.79,95%CI(-6.59,-2.99),P<0.000 01]。试验组患者FACT/GOG-Ntx评分低于对照组,差异有统计学意义[MD=-2.70,95%CI(-3.75,-1.64),P<0.000 01]。试验组患者正中神经运动传导速度[MD=1.99,95%CI(1.23,2.75),P<0.000 01]、腓总神经运动传导速度[MD=2.43,95%CI(1.68,3.17),P<0.000 01]、正中神经感觉传导速度[MD=1.91,95%CI(1.11,2.70),P<0.000 01]、腓肠神经感觉传导速度[MD=2.81,95%CI(2.14,3.47),P<0.000 01]均高于对照组,差异均有统计学意义。试验组患者TNSc评分低于对照组,差异有统计学意义[MD=-2.62,95%CI(-3.49,-1.76),P<0.000 01]。试验组患者疼痛评分低于对照组,差异有统计学意义[SMD=-1.20,95%CI(-1.87,-0.53),P<0.000 01]。单纯针刺治疗与药物治疗在增加神经传导速度和降低神经毒性评分方面,差异无统计学意义(P>0.05)。纳入研究中未见有针刺治疗MMPN发生不良反应的报告,治疗选穴以手足阳明经穴为主,最常选穴为合谷、足三里。结论:针刺联合西药治疗MMPN有利于减轻神经毒性,促进神经传导速度的恢复,改善神经病变程度,减轻疼痛症状,且未见不良事件发生,但仍需更多临床研究证实上述结论。

[关键词] 多发性骨髓瘤;周围神经病变;针刺;疗效;安全性;Meta分析

[中图分类号] R246.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)01-0143-10

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.01.026

Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of Acupuncture Treatment for Multiple Myeloma Peripheral Neuropathy

TIAN Yingjie^{1,2}, SU Liang¹, CHEN Xiaohan¹, YUAN Guoxing¹, GUO Zhijiang¹, CHANG An¹, WU Jie¹

(1.Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2.Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100028, China)

[Abstract] Objectives: To evaluate the efficacy and safety of acupuncture treatment for multiple myeloma peripheral neuropathy (MMPN). Methods: The databases including CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, PubMed, Embase, Web of Science, and the Cochrane Library from the establish of database to October 2023 were retrieved for clinical studies on acupuncture treatment for MMPN. Studies that reported Functional Assessment of Cancer Therapy/GOG—Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) scale scores, nerve conduction velocity, Clinical Total Neuropathy score (TNSc), and pain scale scores were included. Safety was assessed based on the incidence of adverse events. Two researchers independently conducted literature screening, data extraction, and quality assessment. The RevMan5.3 and Stata16.0 software was used to analyze the data. Results: A total of 9 studies were included, comprising 5 randomized controlled trials (RCTs) and 4 single-arm studies, with a total of 381 patients. Acupuncture combined with drug treatment could reduce the FACT/GOG-Ntx scores of patients,

*基金项目:国家自然科学基金项目(82174200);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A01703)

通信作者:吴洁,女,主任医师,研究方向为中医药防治血液肿瘤

and the difference was statistically significant [$MD=-4.79$, 95% CI (-6.59, -2.99), $P<0.000\ 1$]. The FACT/GOG-Ntx scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group [$MD=-2.70$, 95% CI (-3.75, -1.64), $P<0.000\ 1$]. The median nerve motor conduction velocity [$MD=1.99$, 95% CI (1.23, 2.75), $P<0.000\ 1$], common peroneal nerve motor conduction velocity [$MD=2.43$, 95% CI (1.68, 3.17), $P<0.000\ 1$], median nerve sensory conduction velocity [$MD=1.91$, 95% CI (1.11, 2.70), $P<0.000\ 1$], and sural nerve sensory conduction velocity [$MD=2.81$, 95% CI (2.14, 3.47), $P<0.000\ 1$] in the treatment group were all higher than those in the control group, and the differences were statistically significant. The TNSc scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group [$MD=-2.62$, 95% CI (-3.49, -1.76), $P<0.000\ 01$]. The pain scores of patients in the treatment group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant [$SMD=-1.20$, 95% CI (-1.87, -0.53), $P<0.000\ 01$]. There was no statistically significant difference ($P>0.05$) between simple acupuncture treatment and medication treatment in increasing nerve conduction velocity and reducing neurotoxicity score. There have been no reports of adverse reactions to acupuncture treatment of MMPN in the included studies. The treatment mainly focuses on the Yangming meridian points on the hands and feet, with Hegu (LI4) and Zusanli (ST36) being the most commonly selected points. Conclusion: Acupuncture combined with drug treatment for MMPN is beneficial for reducing neurotoxicity, promoting the recovery of nerve conduction velocity, improving the degree of neuropathy, alleviating pain symptoms, without observing any adverse events. However, more clinical trials are still needed to confirm the conclusions.

[Keywords] multiple myeloma; peripheral nervous system diseases; acupuncture; efficacy; safety; Meta-analysis

多发性骨髓瘤周围神经病变(multiple myeloma peripheral neuropathy, MMPN)是一种在骨髓瘤患者中由于化疗药物的使用或多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)疾病本身导致出现以感觉、运动及自主神经障碍为主要表现的严重并发症^[1-4]。MMPN在骨髓瘤患者中的发生率可高达54%，常可持续1年或数年，严重影响骨髓瘤患者的预后和生活^[3-9]。

目前,MM导致的周围神经病变通过治疗原发病来取效,化疗导致的MMPN通过降低化疗剂量及使用维生素、神经保护剂等取效^[1,3,10]。但MM引发的神经病变在化疗过程中伴随药物沙利度胺、硼替佐米的使用会导致MMPN持续加重,化疗导致的MMPN也在后续化疗中出现神经病变症状加重的情况^[11-12]。因此,神经病变严重的MM患者不得不降低化疗药物的使用剂量,而这不可避免地降低MM患者的化疗收益,影响骨髓瘤的治疗。与此同时,维生素、神经保护剂对MMPN疗效有限,度

洛西汀也只被认为具有中等益处,因此寻找更积极有效的干预措施改善MMPN症状是临床研究的重要目标^[9,13-14]。

临床实践及科研证明,针刺治疗化疗药物导致的周围神经病变有益,对血液肿瘤患者化疗导致的疼痛和周围神经病变优势明显,且针刺治疗简单安全^[15-20]。多项研究指出针刺治疗MMPN有较好疗效^[20-22]。本研究拟通过Meta分析的方法评估针刺治疗MMPN的疗效及安全性,为针刺治疗MMPN提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 检索中国知网、维普、万方、中国生物医学文献服务系统、Cochrane Library、PubMed、Embase 和 Web of Science数据库,时间为从建库至2023年10月19日。中文检索词为电针、针刺、骨髓瘤、浆细胞瘤、骨痹、骨蚀、骨痿、周围神经病变、周围神经系统疾病、周围神经毒性、周围神经感觉/

表1 PubMed数据库检索式

步骤	检索式
#1	"Acupuncture"[Mesh] OR "Acupuncture Therapy"[Mesh]
#2	(acupuncture[Title/Abstract]) OR (electroacupuncture[Title/Abstract]) OR (electro-acupuncture[Title/Abstract]) OR (acupuncture points[Title/Abstract]) OR (acupuncture therapy [Title/Abstract]) OR (acupuncture analgesia[Title/Abstract]) OR (needling[Title/Abstract]) OR ("body acupuncture"[Title/Abstract]) OR ("auricular acupuncture"[Title/Abstract]) OR ("ear acupuncture"[Title/Abstract]) OR ("scalp acupuncture"[Title/Abstract]) OR ("head acupuncture"[Title/Abstract]) OR ("laser acupuncture"[Title/Abstract])
#3	#1 OR #2
#4	("Multiple Myeloma"[Mesh] OR ("Plasmacytoma"[Mesh]) OR ("Leukemia, Plasma Cell"[Mesh]) OR ("Neoplasms, Plasma Cell"[Mesh]))
#5	(multiple myeloma[Title/Abstract]) OR (myelomatosis[Title/Abstract]) OR (myelomatos[Title/Abstract]) OR (MM[Title/Abstract]) OR (plasmacytoma[Title/Abstract]) OR ("leukemia, plasma Cell"[Title/Abstract]) OR ("Neoplasms, Plasma Cell"[Title/Abstract]) OR (Bortezomib[Title/Abstract]) OR (Lenalidomide[Title/Abstract]) OR (Thalidomide[Title/Abstract])
#6	#4 OR #5
#7	("Peripheral Nervous System Diseases"[Mesh])
#8	(Peripheral Nervous System Diseases[Title/Abstract]) OR (PNS Diseases[Title/Abstract]) OR (Peripheral Neuropathies[Title/Abstract]) OR (Peripheral Neuropathy[Title/Abstract]) OR (PNS (Peripheral Nervous System) Diseases[Title/Abstract]) OR (Peripheral Nerve Diseases[Title/Abstract])
#9	#7 OR #8
#10	#3 AND #6 AND #9

运动障碍。英文检索词为 electroacupuncture、acupuncture、needling、Multiple Myeloma、“MM”、Peripheral Neuropathy、Bortezomib、Lenalidomide、Thalidomide、plasmacytoma、peripheral Nervous System Diseases、PNS Diseases等。首选主题词+自由词的检索保证查全率,PubMed、中国知网检索式见表1、表2。

表2 中国知网数据库检索策略

步骤	检索策略
#1	针刺[主题]
#2	电针[主题]
#3	#1或#2
#4	骨髓瘤[主题]
#5	多发性骨髓瘤[主题]
#6	浆细胞瘤[主题]
#7	MM[主题]
#8	骨病[主题]
#9	骨蚀[主题]
#10	骨瘤[主题]
#11	硼替佐米[摘要]
#12	来那度胺[摘要]
#13	沙利度胺[摘要]
#14	#4或#5或#6或#7或#8或#9或#10或#11或#12或#13
#15	周围神经病[主题]
#16	周围神经系统疾病[主题]
#17	周围神经毒性[主题]
#18	周围神经感觉障碍[主题]
#19	周围神经运动障碍[主题]
#20	#15或#16或#17或#18或#19
#21	#3与#14与#20

1.2 文献纳入标准 (1)研究类型:针刺或针刺联合药物治疗MMPN的临床研究,包括随机对照试验(RCT)、非随机对照试验、单臂试验。(2)研究对象:诊断为MMPN的患者,诊断标准参照《多发性骨髓瘤周围神经病变诊疗中国专家共识(2015年)》^[1]。(3)干预措施:对照组采用西药治疗;治疗组采用单纯针刺,或在对照组的基础上联合针刺治疗。(4)结局指标:癌症治疗相关神经毒性功能评估量表(FACT/GOG-Ntx)评分、神经传导速度(NCV)、疼痛视觉模拟量表(VAS)评分、数字疼痛评分量表(NRS)、临床总神经病变评分(TNSc)、不良反应发生率。

1.3 文献排除标准 (1)缺乏本研究需要的结局指标或相关指标数据不完整;(2)通过联系作者后仍不能获得摘要或全文;(3)单个试验的重复发表文献,视为1项研究。

1.4 文献筛选与数据提取 由两名研究者按纳入标准、排除标准独立进行文献筛选、数据提取,并交叉核对,分歧通过咨询第三位研究者解决。每项纳入文献都完成1份数据提取表,提取作者、发表年份、样本量、干预措施、结局指标、偏倚风险评价信息等。

1.5 文献质量评价 RCT评价通过Cochrane RCT偏倚风险评估工具(RoB1)进行,结果分为3个等级,低风险条目≥5个为A级,3~4个低风险条目为B级,低风险条目≤2个为C级^[23]。单臂研究采用MINORS评价,评价指标共12条,前8条针对无

对照组的研究,总分16分。0~8分为低质量文献,9~16分为中等质量文献,17~24分为高质量文献。质量评价由两名研究者独立进行并交叉核对,分歧通过咨询第三位研究者解决。

1.6 统计学方法 采用RevMan 5.3和Stata 16软件进行数据分析,采用连续变量均数差(MD),不同工具测量相同内容的连续性变量用标准化均数差(SMD)作为效应指标,并计算其95%可信区间(CI)。用 χ^2 检验分析纳入研究结果间的异质性(检验水准为 $\alpha=0.1$),结合 P 和 P 判断异质性的大小。若 $P \leq 50\%$ 、 $P > 0.1$,异质性较小,采用固定效应模型合并分析。若 $P > 50\%$ 、 $P \leq 0.1$,异质性较大,通过敏感性分析、Meta回归等寻找异质性来源并进行亚组分析,若无法找到异质性来源则采用随机效应模型合并效应量,发表偏倚采用漏斗图分析评估。

2 结 果

2.1 文献筛选结果及纳入研究的基本特征 初步检索到5 744篇文献,经查重、阅读题目及摘要初筛、阅读全文复筛,最终纳入9项研究^[24~32],包括5项RCT^[24, 26~28, 30]和4项单臂研究^[25, 29, 31~32]。(见图1)纳入的9项研究,7项研究(针刺联合西药)进行定量分析,包括4项RCT^[24, 26, 28, 30]和3项单臂研究^[25, 29, 32];2项研究(单纯针刺)进行定性分析,包括1项RCT^[27]和1项单臂研究^[31]。(见表3)

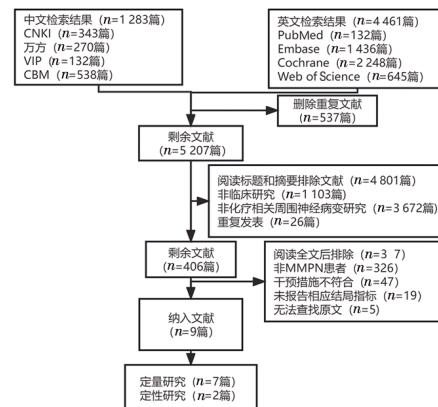


图1 文献筛选流程图

2.2 文献的质量评价

2.2.1 RCT研究的质量评价 5项RCT研究^[24, 26~28, 30]均随机分组,1项研究^[28]采用随机数字表法,4项研究^[24, 26~27, 30]仅提及随机。所有研究未提及分配隐藏及盲法,无选择性报告结局指标。3项研究描述了结局数据失访原因^[24, 28, 30],1项研究脱落率较高^[27]。2项研究受到非营利科研机构基金资助^[24, 27],3项研究未提及资金资助^[26, 28, 30]。2项RCT的Cochrane风险偏倚等级为B级^[24, 28],其余3篇为C级^[26, 27, 30]。质量评价结果见表3,纳入研究的偏倚风险见图2。

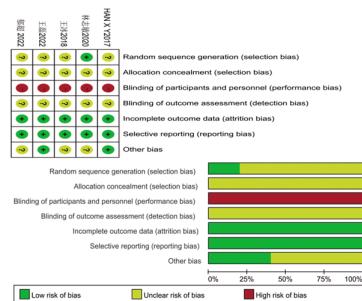


图2 纳入研究的随机对照试验方法学质量评价图

表3 纳入研究的基本特征

纳入研究	地区	干预措施		样本量/例		年龄/岁		NCI-CTC AE分级 ^① /例		结局指标	研究类型 ^②	质量评价 ^③
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组			
HAN X Y 2017 ^[24]	中国	针刺+甲钴胺 ^④	甲钴胺 ^⑤	49	49	62.46 ^c	65.29 ^b	2级/20;3级/25;4级/4	2级/19;3级/27;4级/3	1;2;5;8	RCT	B级
BAO T 2014 ^[25]	美国	针刺+西药 ^⑥	-	27	-	63.0±7.01 ^a	-	2级/12;3级/14;4级/1	-	1;4*;9;8	SAT	11分
郁超 2022 ^[26]	中国	针刺+西药 ^⑦	西药 ^⑧	10	11	62.5±5.43 ^a	52.4±3.17 ^b	2级/4;3级/6	2级/5;3级/6	4	RCT	C级
王磊 2022 ^[27]	中国	针刺	西药 ^⑨	26	28	70 ^c	68 ^c	2级/20;3级/6	2级/21;3级/7	1;2	RCT	C级
林志敏 2020 ^[28]	中国	针刺+甲钴胺 ^⑩	甲钴胺 ^⑪	29	29	57.17±8.73 ^a	56.03±8.93 ^a	2级/15;3级/14	2级/17;3级/12	1;2;3;4;6;7;8	RCT	B级
李仙仙 2019 ^[29]	中国	针刺+西药 ^⑫	-	26	-	56 ^c	-	2级/4;3级/14;4级/8	-	1;8	SAT	12分
王冰 2018 ^[30]	中国	针刺+甲钴胺 ^⑬	甲钴胺 ^⑭	21	21	58.48±10.80 ^a	58.76±10.49 ^a	2级/15;3级/6	2级/15;3级/6	1;2;3;8	RCT	C级
崔飞飞 2023 ^[31]	中国	针刺	-	36	-	62.5±15.5 ^a	-	1级/16;2级/17;3级/3	-	2;6;7;8	SAT	12分
GARCIA M K 2014 ^[32]	美国	针刺+西药 ^⑮	-	19	-	63.5±8.94 ^a	-	2级/13;3级/6	-	1	SAT	12分

注：“-”代表此项无数据。a.平均年龄表示为“均数±标准差”；b.平均年龄表示为平均数；c.平均年龄表示为中位数。结局指标：1.FACT/GOG-Ntx量表；2.神经传导速度(NCV)；3.NRS量表；4.TNSc量表；5.VAS评分；6.中医证候积分；7.总有效率；8.不良反应；9.神经病理性疼痛量表(NPS)；*文章选取了TNSc量表作为结局指标，但未报道相关数据。①NCI-CTC AE：美国国立癌症研究所常见不良事件标准，对PN的严重程度进行分级，共分四级。②RCT：随机对照试验；SAT：单臂试验。③RCT采用ROB、单臂研究采用MINORS进行质量评价。④3项研究所用西药均为甲钴胺。HAN X Y等^[24]使用甲钴胺注射液治疗，0.5 mg/次，1次/d，治疗10次后甲钴胺片口服，500 μg/次，3次/d；林志敏^[28]使用甲钴胺片口服治疗，0.5 mg/次，3次/d；王冰^[30]使用甲钴胺注射液治疗，0.5 mg/次，1次/d，治疗2周。⑤二级感觉周围神经病变给药：甲钴胺、维生素B₁、神经妥乐平片；三级感觉周围神经病变给药：甲钴胺、维生素B₁、神经妥乐平片、硫辛酸胶囊；神经痛给药：甲钴胺、维生素B₁、神经妥乐平片、硫辛酸胶囊、加巴喷丁片、卡马西平片。⑥继续其处方的周围神经病变药物，包括麻醉药物13例，加巴喷丁12例，阿米替林3例，普瑞巴林2例，度洛西汀2例，用法用量未说明。⑦继续服用相同的神经病变治疗药物，对剂量可以有所调整。11例患者口服普瑞巴林、6例患者口服加巴喷丁，为了控制疼痛，4例患者服用了氢可酮，3例患者服用羟考酮，1例患者使用吗啡，1例患者使用氢吗啡酮，用法用量未说明。2例患者在研究期间未服用阿片类药物、普瑞巴林或加巴喷丁进行症状管理。⑧继续服用相同神经病变治疗药物，甲钴胺治疗17例，以氨基酚曲马多缓解疼痛者2例，以羟考酮缓解疼痛者3例，以吗啡缓解疼痛者2例，具体用法用量未说明。⑨常规予以B族维生素、止痛药及还原型谷胱甘肽抗氧化治疗，用法用量未说明。

2.2.2 单臂临床试验研究的质量评价 4项单臂试验^[25,29,31-32]

采用MINORS量表进行评价。纳入文献的单臂试验的终点指标评价的客观性及是否估算样本量的报告有所缺失，纳入研究的文献总评分为11~12分。(见表3)

2.3 单纯针刺治疗MMPN的描述性分析 2项研究^[27,31]为单纯针刺治疗MMPN，未纳入后续Meta分析。1项RCT研究^[27]，试验组为单纯针刺治疗(26例)，对照组为药物治疗(28例)；1项为单臂试验^[31]，采用单纯针刺治疗36例MMPN患者。两项研究结果均表明针刺治疗后MMPN患者的神经传导速度均增加，差异有统计学意义($P<0.05$)。1项研究^[31]表明针刺治疗后患者的FACT-GOG/Nxt评分下降，差异有统计学意义($P<0.05$)。1项研究^[27]表明两组患者神经传导的增加和FACT-GOG/Nxt评分下降比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 神经毒性评分 神经毒性情况采用FACT/GOG-Ntx量表对患者的日常活动能力进行调查以评估，量表评分越高，神经毒性越严重。6项研究包括3项RCT^[24,28,30]和3项单臂研究^[25,29,32]，报告了270例患者治疗前后的神经毒性情况。

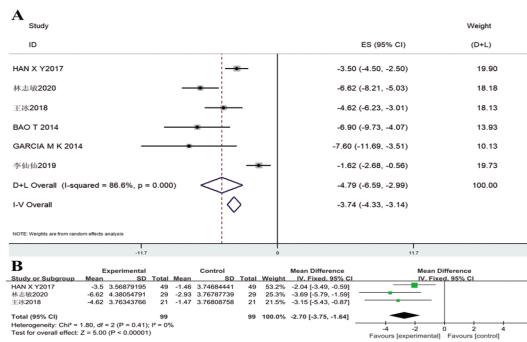
6项研究比较了171例患者在针刺联合西药治疗前后的神经毒性变化，各研究间存在异质性($I^2=86.6\%$, $P<0.05$)。(见图3A)敏感性分析的结果稳定，故采用随机效应模型合并效应量，结果显示，与治疗前比较，针刺联合西药治疗后FACT/GOG-Ntx评分下降，差异有统计学意义[$MD=-4.79$, 95%CI

(-6.59, -2.99), $P<0.000\ 01$]。(见图3A)

通过亚组分析和Meta回归分析异质性产生的原因，Meta回归分析 $P>0.05$ ，说明年龄、神经病变用药情况、针刺频率、研究地区、NCI分级均不是导致异质性产生的原因。(见图4)亚组分析结果发现年龄、神经病变用药情况、针刺频率与异质性的产生无显著关系，而研究地区和NCI分级与异质性的产生可能相关。当按照地区进行亚组分析后，2项在美国进行的研究异质性明显降低($I^2=0\%$, $P=0.783$)，但4项在中国进行的研究仍存在明显的异质性($I^2=89.5\%$, $P<0.001$)，可能与这4项研究纳入患者的NCI分级、神经病变治疗期间化疗药物使用情况等有关。按照纳入研究的患者NCI-CTC AE分级情况进行亚组分析，因各研究纳入患者NCI-CTC AE分级情况差异较大，且纳入患者以2级和3级病变为主，亚组分析结果发现(2级-3级)/(2级+3级)<0.1的两项研究患者数量相近(29例^[28]和27例^[25])，患者NCI-CTC AE分级情况相似(2级:15例^[28]和12例^[25];3级:14例^[28]和14例^[25]，BAO T等^[25]纳入1例4级)。两研究间的异质性明显降低($I^2=0\%$, $P=0.866$)，其余4项研究患者NCI-CTCAE分级情况差异较大，研究间仍存在明显的异质性($I^2=81.4\%$, $P<0.001$)。

3项RCT^[24,28,30]报告了神经毒性，共198例患者，试验组为针刺联合西药治疗99例，对照组为单纯西药治疗99例。各研究间不存在异质性($I^2=0\%$, $P=0.43$)，故采用固定效应模型合并效应量。Meta分析显示，试验组患者FACT/GOG-Ntx评分低

于对照组,差异有统计学意义[$MD=-2.70, 95\%CI(-3.75,-1.64)$, $P<0.00001$]。(见图3B)



注:A.针刺联合药物治疗前后MMPN患者FACT/GOG-Nxt评分比较的Meta分析结果;B.试验组和对照组治疗后MMPN患者FACT/GOG-Nxt评分比较的Meta分析结果。

图3 FACT-GOG/Nxt评分的Meta分析结果

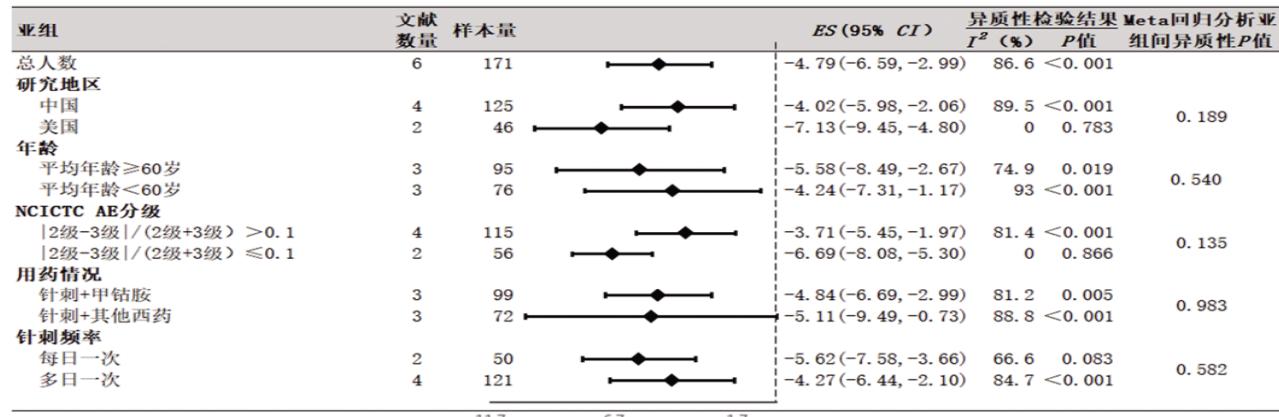
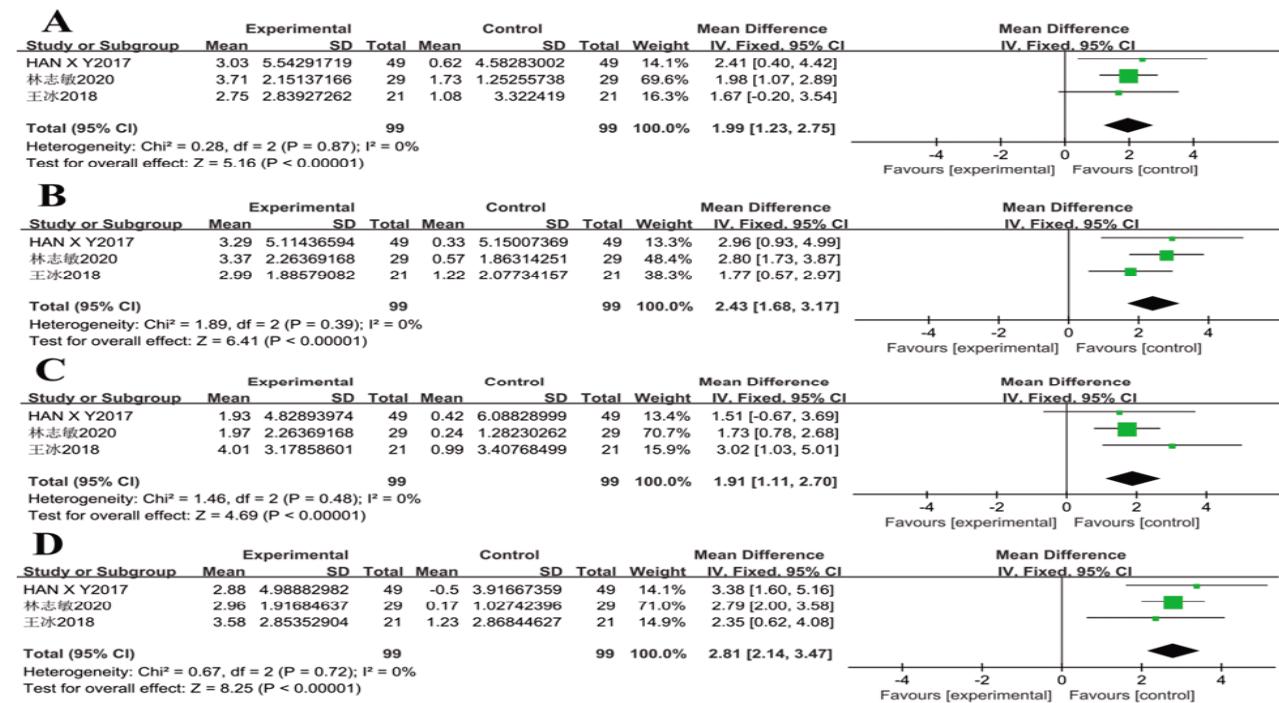


图4 FACT-GOG/Nxt评分的亚组分析结果



注:A.运动传导速度(正中神经)Meta分析结果;B.运动传导速度(腓总神经)Meta分析结果;C.感觉传导速度(正中神经)Meta分析结果;D.感觉传导速度(腓肠神经)Meta分析结果。

图5 神经传导速度比较Meta分析结果

2.4.3 神经病变评分 2项RCT^[26,28]研究采用TNSc评分报告了MMPN患者的神经病变情况,TNSc评分越高,神经病变症状和体征越严重。试验组为针刺联合西药治疗(39例),对照组为单纯西药治疗(40例)。研究间不存在异质性($P=0\%$, $P=0.63$),故采用固定效应模型合并效应量。试验组患者神经病变评分低于对照组,差异有统计学意义[$MD=-2.62$, $95\%CI(-3.49,-1.76)$, $P<0.00001$]。(见图6)

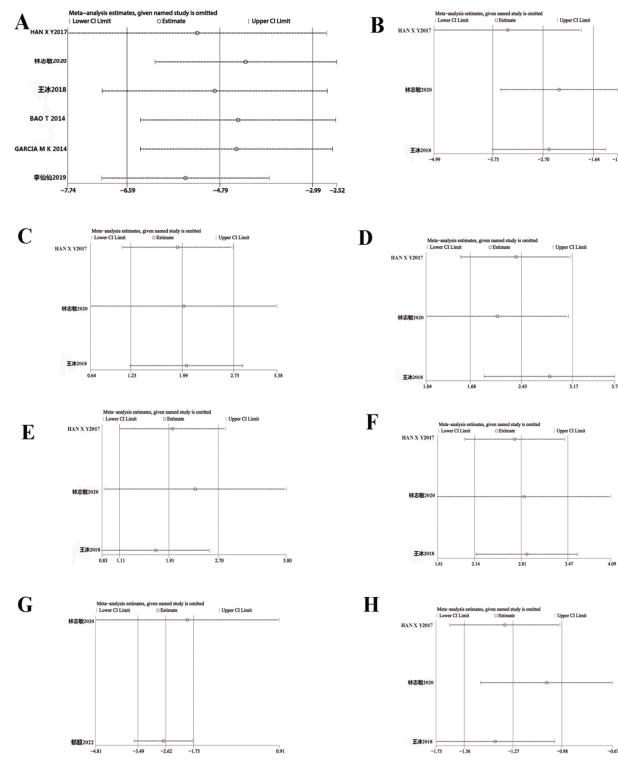
2.4.4 疼痛评分 3项RCT^[24,28,30]报告了神经性疼痛,共198例患者,试验组为针刺联合西药治疗(99例),对照组为单纯西药治疗(99例)。其中1项RCT^[24]采用VAS疼痛评分量表,2项RCT^[28,30]采用NRS疼痛评分量表,两量表均以数字0~10来表示疼痛的程度,分数越高,疼痛程度越重。各研究间存在异质性($P=10\%$, $P=0.33$),故采用随机效应模型合并效应量。试验组患者疼痛评分低于对照组,差异有统计学意义[$SMD=-1.20$, $95\%CI(-1.87,-0.53)$, $P<0.00001$]。(见图7A)对均使用NRS进行疼痛评分的两项RCT研究进行Meta分析,研究间异质性降低($P=45\%$, $P=0.18$),采用固定效应模型合并效应量。试验组患者NRS疼痛评分低于对照组,差异有统计学意义[$MD=-1.32$, $95\%CI(-1.65,-0.99)$, $P<0.00001$]。(见图7B)

2.5 安全性评价 纳入研究的安全性评价为评估不良反应的发生情况。6项研究^[24-25,28-31]提及了不良反应的发生情况,在治疗过程中均未出现与针刺治疗相关的局部或全身不良反应事件。3项研究未报告不良反应的发生情况^[26-27,32]。

2.6 敏感性分析 通过逐一剔除法进行敏感性分析,结果显示在神经毒性评分、神经传导速度、神经病变评分、疼痛评分结局指标中,无研究对合并结果的稳定性产生过大影响,说明Meta分析结果较稳定。(见图8)

2.7 证据质量评估 使用GRADE profiler 3.6.1对纳入研究的RCT各结局指标进行证据等级评价,其中神经传导速度评价为中等质量证据,神经毒性评分评价为低质量证据,神经病

变评分和疼痛评分评价为极低质量证据。部分研究未提及盲法,同时结局指标为主观结局指标,受患者和医生主观意识影响较大,且纳入研究的患者过少,导致证据等级和可信度下降。(见表4)



注:A-B.FACT-GOG/Nxt评分敏感性分析;C.正中神经运动传导速度敏感性分析;D.腓总神经运动传导速度敏感性分析;E.正中神经感觉传导速度敏感性分析;F.腓肠神经运动传导速度敏感性分析;G.TNSc评分敏感性分析;H.疼痛评分敏感性分析。

图8 敏感性分析

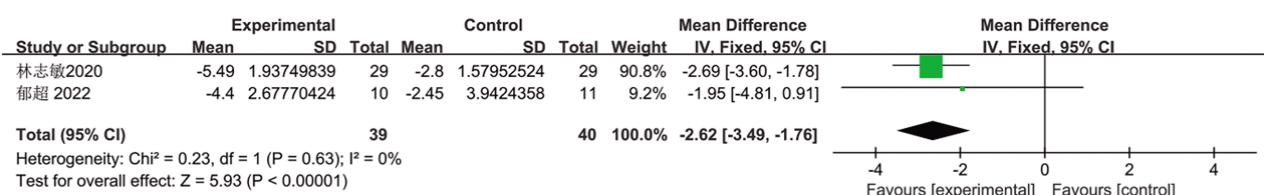
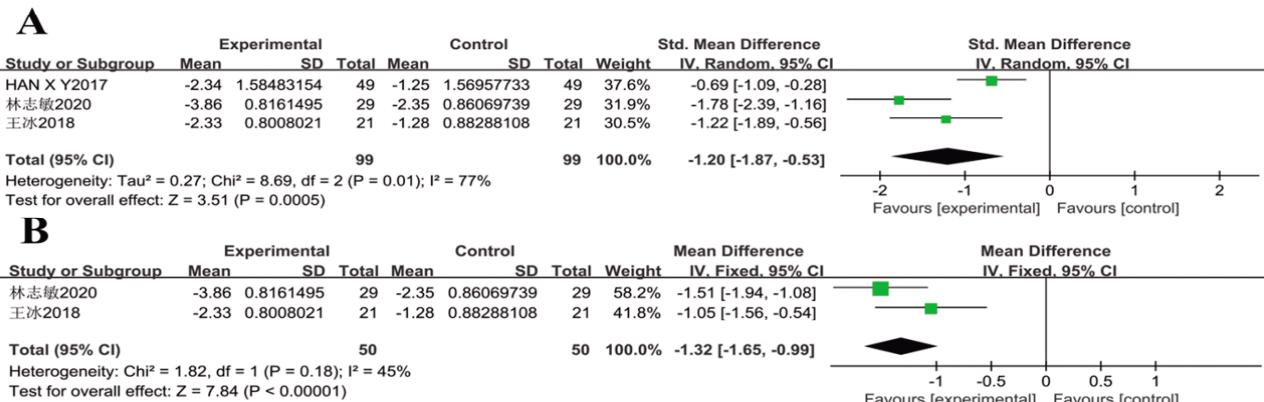


图6 TNSc评分比较Meta分析结果



注:A.疼痛评分比较Meta分析结果;B.NRS疼痛评分比较Meta分析结果。

图7 疼痛评分比较Meta分析结果

表4 GRADE证据质量评级表

结局指标	研究类型	研究数量	效应值		样本量		降级因素				升级因素			证据质量	
			相对效应	绝对效应	试验组	对照组	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	效应量大	混杂因素偏倚	剂量效应	
FACT-GOG-Nx量表	RCT	3	-2.70(-3.75,-1.64)		198	198	D	E	E	D	E	E	E	E	+++
神经传导速度 运动传导速度(正中神经)	RCT	3	1.99(1.23,2.75)		198	198	E	E	E	D	E	E	E	E	+++
运动传导速度(腓总神经)	RCT	3	2.43(1.68,3.17)		198	198	E	E	E	D	E	E	E	E	+++
感觉传导速度(正中神经)	RCT	3	1.91(1.11,2.70)		198	198	E	E	E	D	E	E	E	E	+++
感觉传导速度(腓肠神经)	RCT	3	2.81(2.14,3.47)		198	198	E	E	E	D	E	E	E	E	+++
神经病变评分(TNSc)	RCT	2	-2.62(-3.49,-1.76)		39	40	D	E	E	D	E	E	E	E	++-
疼痛评分	RCT	3	-1.20(-1.87,-0.53)		198	198	D	D	E	D	E	E	E	E	++-

注：干预措施均为试验组针刺联合西药治疗；对照组单纯针刺治疗。D.降级或升级；E.不降级或不升级；++++为高；+++为中；++为低；+-为极低。

表5 针刺治疗MMPN腧穴分布

纳入研究	取穴
林志敏2020 ^[28]	合谷、曲池、八邪、足三里、太冲、八风、三阴交
王冰2018 ^[30]	手三里、曲池、内关、曲泽、足三里、三阴交、阳陵泉、足临泣
郁超2022 ^[26]	肩髃、曲池、天井、合谷、手三里、外关、环跳、血海、足三里、风市、承扶、伏兔
HAN X Y2017 ^[24]	尺泽 ^① 、内关 ^② 、合谷 ^② 、大椎、身柱、神道、至阳、肺俞、膈俞、天枢、飞扬、太冲、陷谷、足临泣、三阴交、足三里、血海
BAO T 2014 ^[25]	神门 ^③ 、耳中 ^③ 、合谷、外关、曲池、丰隆、八风
GARCIA M K 2014 ^[32]	百会、关元、气海、合谷、八邪、后溪、太冲、三阴交、地五会、足三里、八风
李仙仙2019 ^[29]	合谷、外关、曲池、肩髃、足三里、血海、阴陵泉、三阴交、太冲
王磊2022 ^[27]	合谷、太冲、血海、三阴交、足三里、八风、天枢
崔飞飞2023 ^[31]	八邪、八风

注：①右侧尺泽；②左侧内关、合谷；③耳穴。

2.8 发表偏倚检验 选择纳入研究数量最多的神经毒性指标绘制倒漏斗图，并进行Begg's检验及 Egger's检验评估是否存在发表偏倚。结果提示本研究存在发表偏倚的可能性较小。(见图9)Begg's检验 $P=0.452$, Egger's检验 $P=0.108$, 均提示漏斗图分布对称, 无明显发表偏倚。

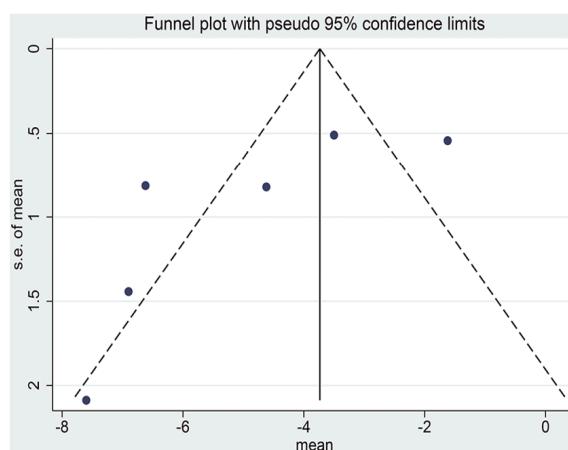


图9 发表偏倚评估漏斗图

2.9 取穴规律分析 9项研究共涉及39个腧穴(见表5), 使用频数 ≥ 5 的腧穴依次为合谷(7)、足三里(7)、三阴交(6)、曲池(5)、八风(5)、太冲(5)。(见表6)取穴经络以手足阳明经最多, 其次为足太阴脾经。(见表7)腧穴分布部位以四肢, 尤其是肘、膝关节以下分布较多, 部分穴位位于腹部、背部及头部。(见表6)

表6 腧穴频数、归经、分布、性质统计结果

编号	穴位	频数	归经	分布	特定穴
1	合谷	7	手阳明大肠经	上肢	原穴
2	足三里	7	足阳明胃经	下肢	胃下合穴; 五输穴(合穴)
3	三阴交	6	足太阴脾经	下肢	交会穴(足太阴、少阴、厥阴之会)
4	曲池	5	手阳明大肠经	上肢	五输穴(合穴)
5	八风	5	经外奇穴	下肢	
6	太冲	5	足厥阴肝经	下肢	原穴; 五输穴(输穴)
7	八邪	4	经外奇穴	上肢	
8	血海	4	足太阴脾经	下肢	
9	外关	3	手少阳三焦经	上肢	络穴; 八脉交会穴(通阳维脉)
10	天枢	2	足阳明胃经	腹部	大肠募穴
11	手三里	2	手阳明大肠经	上肢	
12	肩髃	2	手阳明大肠经	上肢	交会穴(手阳明、阳跷之会)
13	内关	2	手厥阴心包经	上肢	络穴; 八脉交会穴(通阴维脉)
14	足临泣	2	足少阳胆经	下肢	五输穴(输穴), 八脉交会穴(通带脉)
15	曲泽	1	手厥阴心包经	上肢	五输穴(合穴)
16	天井	1	手少阳三焦经	上肢	五输穴(合穴)
17	尺泽	1	手太阴肺经	上肢	五输穴(合穴)
18	后溪	1	手太阳小肠经	上肢	五输穴(输穴); 八脉交会穴(通督脉)
19	阳陵泉	1	足少阳胆经	下肢	五输穴(合穴); 胆下合穴; 筋会
20	环跳	1	足少阳胆经	下肢	交会穴(足少阳、足太阳之会)
21	风市	1	足少阳胆经	下肢	
22	地五会	1	足少阳胆经	下肢	

续表6:

编号	穴位	频数	归经	分布	特定穴
23	承扶	1	足太阳膀胱经	下肢	
24	飞扬	1	足太阳膀胱经	下肢	络穴
25	肺俞	1	足太阳膀胱经	背部	背俞穴
26	膈俞	1	足太阳膀胱经	背部	血会
27	伏兔	1	足阳明胃经	下肢	
28	陷谷	1	足阳明胃经	下肢	五输穴(输穴)
29	丰隆	1	足阳明胃经	下肢	络穴
30	阴陵泉	1	足太阴脾经	下肢	五输穴(合穴)
31	大椎	1	督脉	背部	交会穴(手足三阳、督脉之会)
32	身柱	1	督脉	背部	
33	神道	1	督脉	背部	
34	至阳	1	督脉	背部	
35	百会	1	督脉	头部	交会穴(督脉、足太阳之会)
36	关元	1	任脉	腹部	小肠募穴;交会穴(任脉、足三阴之会)
37	气海	1	任脉	腹部	
38	神门	1	耳穴	头部	
39	耳中	1	耳穴	头部	

表7 胎穴归经分布结果

编号	归经	频数	胎穴数量	胎穴
1	手阳明大肠经	16	4	合谷、曲池、手三里、肩髃
2	足阳明胃经	12	5	足三里、伏兔、陷谷、丰隆、天枢
3	足太阴脾经	11	3	三阴交、血海、阴陵泉
4	足少阳胆经	6	5	足临泣、阳陵泉、环跳、风市、地五会
5	足厥阴肝经	5	1	太冲
6	督脉	5	5	大椎、身柱、神道、至阳、百会
7	手少阳三焦经	4	2	外关、天井
8	足太阳膀胱经	4	4	承扶、飞扬、肺俞、膈俞
9	手厥阴心包经	3	2	内关、曲泽
10	任脉	2	2	气海、关元
11	手太阳小肠经	1	1	后溪
12	手太阴肺经	1	1	尺泽

3 讨论

目前,中医药在治疗化疗相关副作用中展现出了独特的疗效。MM为血液系统第二大常见肿瘤,化疗、干细胞移植及靶向治疗的出现使得MM的缓解率明显提高,但随之而来的周围神经病变的发病率也逐渐升高,严重影响患者的生活质量。目前单纯西药治疗MMPN临床获益有限,如何提高临床疗效是目前亟待解决的问题。

MMPN以感觉异常、运动障碍为主要表现,归属于中医学“痹证”“痿证”“麻木不仁”等范畴^[1,3,20,33]。MM患者正气本虚,受邪毒侵犯而发病,又逢化疗药物攻伐,致正虚更甚。气虚无以推血行,血虚无以充养筋肉关节,气血瘀滞,加之外邪侵入,致瘀毒搏结,痹阻经络关节肌肉而出现肢体麻木、疼痛或肢体软弱无力。针刺治疗可起到疏通经络、调畅气血、扶正祛邪的作用。

针药联合治疗将有助于提高疗效。电针可通过促进顺铂诱导的周围神经病变小鼠脊髓神经元G蛋白偶联受体激酶2

(GRK2)的表达,抑制促炎性细胞因子白介素-1β(IL-1β)、IL-6的分泌,下调与周围神经病变出现密切相关的髓样细胞触发受体2(TREM2)和DNAX激活蛋白12(DCP12)^[18,34]。同时,研究显示电针可影响神经传导,参与神经递质代谢,改变细胞外离子浓度,从而干预MMPN的发展^[12,35]。电针可增加微循环血流量,提高背根神经节(DRG)中核因子2相关因子(Nrf2)和血红素加氧酶1(HO-1)的表达水平^[17,36],激活脊髓5-羟色胺1A(5-HT_{1A})受体,抑制磷酸化钙调激酶(p-CaMK II),从而治疗化疗药物导致的微循环血流量受损,缓解化疗后周围神经病变疼痛症状^[37-39]。

本研究结果表明,针刺联合西药在减轻神经毒性(低质量证据)、恢复神经传导速度(中等质量证据)、减轻神经病变程度和降低疼痛评分(极低质量证据)等方面较单纯西药治疗具有疗效优势。治疗前后的FACT-GOG/Nxt评分指标中研究间的异质性明显。本研究对年龄、神经病变用药情况、针刺频率、研究地区、NCI-CTC AE分级分别进行亚组分析和Meta回归分析,发现以上均不是异质性的来源。在研究地区和NCI的亚组分析结果中,各出现一组组内异质性明显降低,但另一组异质性仍明显的情况。研究地区和NCI-CTC AE分级可能是导致异质性产生的原因。此外,MMPN治疗期间化疗药物的使用情况也应作为可能的异质性产生原因纳入分析。但因纳入研究的文献中只有1篇文献具体报告了MMPN治疗期间化疗药物的使用情况,无法对其进行亚组分析。2项单纯使用针刺治疗MMPN的研究表明,针刺在减轻神经毒性、恢复神经传导速度方面不劣于西药治疗,但该结论尚需更多临床试验进行论证。此外,纳入的研究中未见有针刺治疗MMPN发生不良反应的报告,说明针刺治疗MMPN相对安全,但因为研究数量较少,后续还需要进行更多临床研究来评价其安全性。

纳入研究的取穴多数位于四肢肘、膝关节以下,突出了“胎穴所在,主治所及”的特点。合谷为使用频数最高的胎穴,其次为足三里、三阴交、曲池、太冲、八风、八邪。足三里为保健要穴,既可健运脾胃,又可舒经活络。太冲位于足背部,为足厥阴肝经胎穴。《难经·第六十八难》言“俞主体重节痛”。太冲穴既可调畅全身气机,治疗气机不畅所致的疼痛,又可发挥其局部治疗作用。三阴交、曲池、合谷都是治疗痹痛麻木的常用穴。《针灸大成》记载曲池、合谷可治疗“手臂麻木不仁”。三阴交主“脾痛身重,四肢不举……足痿不能行”。八风、八邪为经外奇穴,可活血通络止痛,为治疗痹痛麻木的经验要穴。手阳明经、足阳明经为选穴最多的经络,其次为足太阴脾经。经络所过,主治所及。手阳明经、足阳明经循行四肢。《黄帝内经》提出阳明经为多气多血之经,“阳明者,五脏六腑之海,主润宗筋”,故“治痿独取阳明”。此外脾合肌肉主四肢,因此临床选穴多以手、足阳明经及足太阴脾经穴位为主。

综上所述,针刺治疗MMPN安全有效,且在西药治疗的基础上联合针刺治疗在减轻MMPN患者的神经毒性、提高神经传导速度、降低总神经病变程度、减轻疼痛方面疗效优于单纯西药治疗。治疗选穴以手阳明经、足阳明经穴为主,最常选合谷和足三里穴。

本研究存在的局限性:(1)现有的研究多为单臂研究,

RCT研究较少。(2)纳入的RCT研究质量不高,大多数未描述盲法和分配隐藏,存在一定的测量偏倚和实施偏倚。(3)纳入文献的异质性明显,可能与各研究的纳入患者神经病变程度、MMPN治疗期间化疗药物使用情况等有关。(4)纳入研究未对结局指标进行长期随访。由于MMPN病程较长,长期随访可以更好地评估其治疗效果。该领域未来研究的建议:(1)设计更多高质量的RCT研究来验证针刺治疗MMPN的疗效。(2)临床试验的研究设计、方案实施、结果报告、长期随访等环节应更加细致严格。(3)当MMPN患者表现出感觉或运动神经异常时,现有的治疗方法收效一般。因此未来研究中还应注重对MMPN患者的早期诊断,通过开发新的诊疗技术辅助早期诊断神经损伤,或确定可靠的生物标志物帮助识别MMPN高风险的患者,从而对MMPN患者进行早期预防或治疗。

参考文献

- [1] 中国医师协会血液科医师分会多发性骨髓瘤专业委员会. 多发性骨髓瘤周围神经病变诊疗中国专家共识(2015年)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(9):821-824.
- [2] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2011年修订)[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(10):892-896.
- [3] YANG Y, ZHAO B, LAN H L, et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy: Clinical features, molecular basis, and therapeutic approach[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2024, 197:104353.
- [4] OORTGIESEN B E, DEKENS M, STAPEL R, et al. Effectiveness of a vitamin D regimen in deficient multiple myeloma patients and its effect on peripheral neuropathy[J]. Support Care Cancer, 2023, 31(2):138.
- [5] ZHANG Y, ZHANG H Y, WANG J, et al. A genetic variant study of bortezomib-induced peripheral neuropathy in Chinese multiple myeloma patients[J]. Oncol Res, 2024, 32(5):955-963.
- [6] MAHFOUZ F M, LI T, TIMMINS H C, et al. Impact of pain on symptom burden in chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity[J]. J Natl ComprCancNetw, 2024, 22(2):108-116.
- [7] KIM S H, KIM I, KOH Y, et al. The importance of physical function in patients with multiple myeloma for improving quality of life[J]. Support Care Cancer, 2020, 28(5):2361-2367.
- [8] OORTGIESEN B E, KROES J A, SCHOLTENS P, et al. High prevalence of peripheral neuropathy in multiple myeloma patients and the impact of vitamin D levels: A cross-sectional study[J]. Support Care Cancer, 2022, 30(1): 271-278.
- [9] SUN L F, MAPLES K T, HALL K H, et al. Impact of black race on peripheral neuropathy in patients with newly diagnosed multiple myeloma receiving bortezomib induction[J]. JCO OncolPract, 2023, 19(9):793-798.
- [10] SANCHEZ L, LELEU X, BEAUMONT J L, et al. Peripheral neuropathy symptoms, pain, and functioning in previously treated multiple myeloma patients treated with selinexor, bortezomib, and dexamethasone[J]. Am J Hematol, 2021, 96(10):E383-E386.
- [11] YAMAMOTO S, EGASHIRA N. Pathological mechanisms of bortezomib-induced peripheral neuropathy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2):888.
- [12] YAN W P, WU Z X, ZHANG Y Y, et al. The molecular and cellular insight into the toxicology of bortezomib-induced peripheral neuropathy[J]. Biomedecine Pharmacother, 2021, 142:112068.
- [13] IIJIMA Y, BANDOW K, AMANO S, et al. Protection of bortezomib-induced neurotoxicity by antioxidants[J]. Anticancer Res, 2020, 40(7):3685-3696.
- [14] MANSOORALAVI N, KHOMULA E V, LEVINE J D. Duloxetine prevents bortezomib and paclitaxel large-fiber chemotherapy-induced peripheral neuropathy (LF-CIPN) in sprague dawley rats[J]. Mol Pain, 2023, 19:17448069 231185694.
- [15] D'SOUZA R S, ALVAREZ G A M, DOMBOVY - JOHNSON M, et al. Evidence-based treatment of pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Curr Pain Headache Rep, 2023, 27(5):99-116.
- [16] MAO J J, ISMAILA N, BAO T, et al. Integrative medicine for pain management in oncology: Society for integrative oncology-ASCO guideline[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(34):3998-4024.
- [17] WANG F J, SHI S, WANG Y Q, et al. Protective mechanism of electroacupuncture on peripheral neurotoxicity induced by oxaliplatin in rats[J]. Chin J Integr Med, 2022, 28(9):833-839.
- [18] MA X, CHEN Y, LI X C, et al. Spinal neuronal GRK2 contributes to preventive effect by electroacupuncture on cisplatin-induced peripheral neuropathy in mice [J]. Anesth Analg, 2022, 134(1):204-215.
- [19] 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 化疗诱导的周围神经病变诊治中国专家共识(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(9): 928-934.
- [20] 高二超, 李迎巧, 庞红翠, 等. 益肾活血解毒方联合揿针治疗肾虚血瘀型多发性骨髓瘤患者周围神经病变的临床效果[J]. 中国医药导报, 2023, 20(19):143-148.
- [21] 田雨. 中医治疗多发性骨髓瘤周围神经病变的真实世界

- 研究[D].济南:山东中医药大学,2022.
- [22] ZHI W I, INGRAM E, LI S Q, et al. Acupuncture for bortezomib-induced peripheral neuropathy: Not just for pain[J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(4):1079–1086.
- [23] HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023)[EB/OL].[2024-05-20]. <https://www.training.cochrane.org/handbook>.
- [24] HAN X Y, WANG L J, SHI H F, et al. Acupuncture combined with methylcobalamin for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):40.
- [25] BAO T, GOLOUBEVA O, PELSER C, et al. A pilot study of acupuncture in treating bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma[J]. Integr Cancer Ther, 2014, 13(5):396–404.
- [26] 郁超.多发性骨髓瘤的临床特征与针灸治疗硼替佐米相关周围神经病变的疗效观察[D].新乡:新乡医学院,2022.
- [27] 王磊,徐晓度,姚利娟,等.针灸对多发性骨髓瘤患者化疗相关周围神经病变的干预效果[J].实用临床医药杂志,2022,26(2):28–30.
- [28] 林志敏.从miRNA-21的调控作用探讨电针治疗多发性骨髓瘤化疗相关周围神经病变的机制研究[D].南宁:广西中医药大学,2020.
- [29] 李仙仙,杨建斌,王怀昌,等.电针治疗硼替佐米致周围神经病变的疗效观察[J].长治医学院学报,2019,33(4):289–291.
- [30] 王冰.电针联合甲钴胺治疗多发性骨髓瘤化疗相关周围神经病变的临床研究[D].兰州:甘肃中医药大学,2018.
- [31] 崔飞飞,许水清.针刺八风八邪治疗多发性骨髓瘤硼替佐米导致的周围神经炎的疗效观察[J].中文科技期刊数据库库(引文版)医药卫生,2023(5):162–165.
- [32] GARCIA M K, COHEN L, GUO Y, et al. Electroacupuncture for thalidomide/bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A feasibility study[J]. J Hematol Oncol, 2014, 7:41.
- [33] 左婕,徐瑞荣.徐瑞荣运用黄芪桂枝五物汤加减治疗多发性骨髓瘤周围神经病变经验[J].中医药导报,2023,29(8):180–182,197.
- [34] CHEN Y, ZHOU Y, LI X C, et al. Neuronal GRK2 regulates microglial activation and contributes to electroacupuncture analgesia on inflammatory pain in mice[J]. Biol Res, 2022, 55(1):5.
- [35] YANG Y K, RAO C, YIN T L, et al. Application and underlying mechanism of acupuncture for the nerve repair after peripheral nerve injury: Remodeling of nerve system[J]. Front Cell Neurosci, 2023, 17:1253438.
- [36] VALENTINI J, SIGL M, DUNCKEL C, et al. Can acupuncture increase microcirculation in peripheral artery disease and diabetic foot syndrome?: A pilot study[J]. Front Med, 2024, 11:1371056.
- [37] MA Y H, ZHAN Y J, PEI J, et al. Involvement of 5-HT_{1A} receptors of the thalamic descending pathway in the analgesic effect of intramuscular heating-needle stimulation in a rat model of lumbar disc herniation[J]. Front Neurosci, 2023, 17:1222286.
- [38] 王金海,杜小正,袁博,等.头针调控局灶性脑缺血大鼠下丘脑V_{1a}R/CaMKⅡ/AQP4信号通路[J].针刺研究,2022,47(11):949–954.
- [39] LI D X, PARK S, LEE K, et al. 5-HT_{1A} receptors mediate the analgesic effect of rosavin in a mouse model of oxaliplatin-induced peripheral neuropathic pain[J]. 2021, 25(5):489–494.

(收稿日期:2024-05-28 编辑:蒋凯彪)