

化疗所致周围神经病变的机制与治疗

周晓波¹ 曹潇月^{2*}

1. 自贡市第四人民医院肿瘤科 四川自贡 643000

2. 川北医学院继续教育学院 四川南充 637000

摘要：大约 20–40% 接受神经毒性药物相关化疗（如紫杉烷、铂类、长春花生物碱、硼替佐米）的肿瘤患者会出现由化疗药物化疗引起的周围神经病变，被称为化疗相关性周围神经病变（chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN），其中典型的临床症状之一即为疼痛。CIPN 导致等疼痛在化疗过程中即可出现，可在化疗结束后仍持续相当长的一段时间，对器官功能和生活质量有持续且长久的负面影响。目前已有相当多的研究致力于寻找预防或治疗 CIPN 的方法，本文总结了近年的相关研究，以期为临床实践提供帮助。

关键词：化疗；周围神经病变；疼痛；度洛西汀；普瑞巴林；神经节苷脂

引言

即使在今天，传统细胞毒性化疗药物的应用仍然在恶性肿瘤的治疗中占据着一席之地，由于此类化疗药物作用的广谱性，其毒性所导致的机体损伤反应制约药物的长期应用^[1]。其中，多种化疗药物可导致神经损伤，例如铂类、紫杉烷类、长春碱类、沙利度胺及硼替佐米等，这些化疗药物的神经毒性可表现于治疗期间，直接影响患者的治疗体验，甚至可能导致治疗提前中断，并且部分患者即使在化疗结束后仍然长期遭受神经损伤所带来的不良反应，严重影响患者的生活质量。在精准医疗的背景下，对抗肿瘤治疗过程中的副作用的重视也日益增加。虽然目前 CIPN 的发病机制尚未完全阐明，但是随着对神经损伤与修复相关研究的深入，多种药物或是物理手段已被应用于减少 CIPN 的发生或缓解其严重程度。

1. CIPN 的机制

大多数化疗药物通过抑制肿瘤细胞的分裂从而控制肿瘤生长，虽然神经元细胞不属于快速分裂的正常细胞，但仍然会因为化疗药物的作用导致损伤。即使大多数化疗药物不能穿透血脑屏障，它们仍能穿透屏障功能更弱的血神经屏障，并能优先积聚在背根神经节神经元和神经末梢，与细胞体及神经突触直接作用影响神经细胞，也能通过损伤神经胶质、介导神经炎症反应以及其他机制间接影响神经细胞，从而引发不同的神经相关症状。其对神经系统的影响程度同时取决于其化学、物理性质以及药物使用剂量^[2]，因此大部分

化疗药物对神经系统的毒性为剂量限制性。CIPN 的急性症状可发生在输注过程的数小时内到数天内，而持续症状可在化疗完成半年后才出现^[3]。铂类主要引起周围感觉神经异常，以及手套、袜套样分布的神经疼痛感，其中奥沙利铂还会引起独特的急性、短暂性的神经病变，如肌紧张、痉挛、感觉异常，同时这些症状还会因为寒冷而恶化。紫杉烷类可能引起周围感觉神经以及周围运动神经的混合异常，现为躯体感觉异常、迟钝及麻木，以及肌肉疼痛及肌病。长春碱类除引起感觉及运动神经的混合异常外，还可引起便秘、肠梗阻、尿潴留等因主神经功能障碍所导致的异常。硼替佐米与沙利度胺，主要影响外周感觉及运动神经，引起四周远端的感觉异常、疼痛或麻木^[4]。其中，奥沙利铂以及紫杉烷类药物所导致的 CIPN 通常更加严重而且持续时间更长^[5]。

2. CIPN 的治疗

目前尚未有严谨的大型临床研究证实可以通过某种预防措施降低 CIPN 的发生。美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）发布的指南也不建议对可能发生的 CIPN 使用预防性治疗，包括针灸、冷冻疗法、运动疗法、加巴喷丁、普瑞巴林、乙酰半胱氨酸、文拉法辛、维生素 B 等，尤其应该避免使用乙酰左旋肉碱——即使该药物在其他神经损伤方面有一定效果——但是该药物可能会导致 CIPN 所致神经病变加重^[6]。

2.1 度洛西汀

CALGB 170601 是一项随机对照的 III 期试验，结果提

示度洛西汀可以显著减轻铂类或紫杉烷类 CIPN 所导致的疼痛^[7]。基于该项临床试验，度洛西汀也成为了 ASCO 指南推荐的唯一用于治疗 CIPN 的药物。

2.2 钙镁合剂

回顾性研究发现，钙镁合剂可降低奥沙利铂引起的 CIPN 发生率^[8]。不过，一项 meta 分析显示钙镁合剂治疗不能降低奥沙利铂急性神经毒性的发生率，但可以降低严重的慢性神经毒性的发生率^[9]。

2.3 神经节苷脂

国内一项 III 期临床研究得出结论，神经节苷脂可减轻奥沙利铂导致的慢性 CIPN 症状^[10]。一项 meta 分析发现神经节苷脂可以预防紫杉烷类化疗所致的 CIPN，但无预防作用^[11]。

2.4 加巴喷丁 / 普瑞巴林

一项随机对照试验发现普瑞巴林在降低疼痛评分方面相较于加巴喷丁或者阿米替林有更好的效果，但普瑞巴林无法预防奥沙利铂导致的 CIPN^[12]。

2.5 阿片类药物

阿片类药物能有效缓解 CIPN 引起的疼痛^[13]，但是考虑到阿片类药物的不良反应，应更加慎重地考虑通过长期使用阿片类药物来处理 CIPN 疼痛。

2.6 外用药物

一项临床试验则显示使用 10% 阿米替林乳膏可降低 CIPN 患者的疼痛^[14]。另一种可能有效的外用药物为辣椒素贴剂。研究表明，这种贴剂可改善 CIPN 所致的疼痛，且有助于受损皮肤神经纤维的再生和修复^[15]。

2.7 运动

研究者发现通过设计过的运动可以减轻 CIPN 相关症状^[16]。一项 meta 分析也得出类似结论，且认为运动可以改善 CIPN 导致的姿态失衡^[17]。

2.8 针灸

既往研究显示针灸可以在改善 CIPN 相关症状^[18]。经皮耳迷走神经刺激术 (taVNS) 作为一种非侵入性方案，类似于针灸，是通过刺激耳部穴位及迷走神经来调节神经功能，近期的一项临床试验结果显示其可在短期内缓解 CIPN 所致疼痛，同时改善患者的睡眠状态及生活质量^[19]。

3. 讨论

绝大部分恶性肿瘤的治疗无法完全脱离化疗，而无法

耐受的骨髓抑制与神经毒性是导致化疗药物无法长期应用的主要原因。相较骨髓抑制的预防与治疗，CIPN 的诊治还缺乏系统性与全面性，目前的研究探索大多还是单一干预因素的研究，且样本量较小，这些因素导致了即使有许多研究得出了阳性结论，但其结论却无法被广泛接受。为了真正治疗直至预防 CIPN 的发生，还需要从病理生理研究阐明化疗药物导致神经损伤的潜在机制，以及 CIPN 所导致疼痛的产生途径，并通过严谨的临床试验最终验证克服它们的方法。

参考文献：

- [1] 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): 5.
- [2] 梁翠绿, 张吟, 陈文发. 药物防治化疗所致周围神经病变的临床研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2021.
- [3] Omran M, Belcher E K, Mohile N A, et al. Review of the Role of the Brain in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy [J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 693133.
- [4] Was H, Borkowska A, Bagues A, et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 750507.
- [5] Molassiotis A, Cheng H L, Lopez V, et al. Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 132.
- [6] Loprinzi C L, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(28): 3325-3348.
- [7] Smith E M L, Pang H, Cirrincione C, et al. CALGB 170601: A phase III double blind trial of duloxetine to treat painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) [J]. 2012, 30(18_suppl): CRA9013.
- [8] 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): 369-74.
- [9] Ao R, Wang Y H, Li R W, et al. Effects of calcium

and magnesium on acute and chronic neurotoxicity caused by oxaliplatin: A meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(5): 933-937.

[10]Zhou L, Liu R, Huang D, et al. Monosialotetrahexosylganglioside in the treatment of chronic oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: TJMUCH-GI-001, a randomised controlled trial[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 41: 101157.

[11]Wu S, Bai X, Guo C, et al. Ganglioside-monosialic acid (GM1) for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis with trial sequential analysis[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1173.

[12]De Andrade D C, Jacobsen Teixeira M, Galhardoni R, et al. Pregabalin for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Painful Neuropathy: A Randomized, Double-Blind Trial[J]. *Oncologist*, 2017, 22(10): 1154-e105.

[13]Kim B S, Jin J Y, Kwon J H, et al. Efficacy and safety of oxycodone/naloxone as add-on therapy to gabapentin or pregabalin for the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in Korea[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(5): e448-e454.

[14]Rossignol J, Cozzi B, Liebaert F, et al. High concentration of topical amitriptyline for treating chemotherapy-induced neuropathies[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(8):3053-3059.

[15]Privitera R, Anand P. Capsaicin 8% patch Qutenza and

other current treatments for neuropathic pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2021, 15(2): 125-131.

[16]Kleckner I R, Kamen C, Gewandter J S, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial[J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(4): 1019-1028.

[17]Lin W L, Wang R H, Chou F H, et al. The effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(9): 5303-5311.

[18]张奇文,王斌,潘玥,et al. 近10年针灸治疗化疗所致周围神经病变的临床研究进展[J]. *上海针灸杂志*, 2016, 35(9):5.

[19]Yang Y, Zhang R, Zhong Z, et al. Efficacy of transauricular vagus nerve stimulation for the treatment of chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized controlled exploratory study[J]. *Neurol Sci*, 2024, 45(5):2289-2300.

作者简介:

周晓波(1994—),男,汉族,四川自贡人,肿瘤学硕士,自贡市第四人民医院肿瘤科医师,主要从事恶性肿瘤的内科综合治疗。

* 通讯作者: 曹潇月