

药物防治化疗所致周围神经病变的临床研究进展

梁翠绿^{1,2}, 张吟^{1*}, 陈文发¹ (1. 福建医科大学附属第二医院药学部临床药理学室, 福建 泉州 362000; 2. 福建医科大学药学院, 福州 350000)

摘要: 化疗致周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)是临床常见剂量限制性不良反应, 目前尚未得到妥善解决。已有各种药物针对此不良反应进行了大量的临床研究, 但大多数结果都不理想或相互冲突。究其原因, 除了药物本身疗效之外, 没有一个标准化的评估工具成为试验成功的主要限制。本文通过 CIPN 症状入手对临床上广泛应用的 CIPN 评估工具进行阐述和评价, 对临床研究 CIPN 预防和治疗获益的各类药物进行综述, 并依据循证证据提出相应的建议。

关键词: 化疗致周围神经病变; 评估工具; 临床研究

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)08-1013-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.08.020

引用本文: 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, 38(8): 1012-1020.

Progress of Clinical Research on the Drug Prevention and Treatment of Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy

LIANG Cuilyu^{1,2}, ZHANG Yin^{1*}, CHEN Wenfa¹ (1. Department of Clinical Pharmacy, Fujian Medical University Affiliated Second Hospital, Quanzhou 362000, China; 2. College of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350000, China)

ABSTRACT: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy(CIPN) is a common clinical dose-limiting adverse drug reaction, which has not been properly resolved. Numerous clinical studies have been conducted on the toxicity with a variety of drugs, but most of the results have been unsatisfactory or conflicting. There are many reasons for that, in addition to the efficacy of the drug itself, the lack of a standardized evaluation tool has been a major limitation to trial success. This article starts with the symptom characteristics of CIPN, then the CIPN assessment tools widely used in clinical practice are described and evaluated, finally comprehensive reviews the kinds of drugs that benefit from prevention and treatment of CIPN in clinical research, and gives corresponding recommendations based on the evidences.

KEYWORDS: chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN); assessment tools; clinical research

化疗致周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)为临床广泛使用的几种化疗药物常见不良反应。除了熟知的化疗药物如铂类、紫杉烷类、长春碱类、沙利度胺衍生物和蛋白酶体抑制剂^[1], 近年来的免疫检查点抑制剂也有报道周围和中枢神经系统紊乱^[2], 并且 Si 等^[3]通过 meta 分析也表明了 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗会增加周围神经病变的发病风险。已有各种药物针对此不良反应进行了大量的临床研究, 但目前尚无指南推荐任何药物可用于 CIPN 的预防, 美国临床肿瘤学会指南(ASCO)在 2014 年或因各个随机临床试验的结果, 或因循证证据不足, 在预防方面, 不推荐氨磷汀、文拉法辛等药物, 在治疗方面, 度洛西汀是唯一被推荐的药物^[4]。对

于 CIPN 的临床试验结果的不理想, 除药物本身疗效外, 样本的异质性、混杂变量的干扰、缺乏有效和可靠的测量工具以及不佳的统计效度等设计缺陷都会造成结局偏倚^[5-6], 其中缺乏足够信效度的评估工具是试验成功的一个主要限制^[7], 并且考虑到个别药物临床试验的证据不够充分, 近年来也进行了一些新的临床研究。因此, 对于已进行临床试验的各个药物, 在 CIPN 方面的作用值得商榷, 可以共同进行探讨, 为今后 CIPN 临床试验的开展和 CIPN 防治用药选择提供参考。

1 CIPN 的临床症状

CIPN 主要为感觉症状, 可表现为针刺样疼痛和灼烧感或麻木感和触觉感减弱, 通常呈对称性、肢体远端性及“手套和袜子样”分布, 对机械和(或)

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2020J01213)

作者简介: 梁翠绿, 女, 硕士 Tel: 18059703143
Tel: 13328579972 E-mail: zyin1973@163.com

E-mail: 707027928@qq.com

*通信作者: 张吟, 女, 博士, 副教授

冷刺激的过敏, 在更严重的情况下, 振动感和关节位置感的丧失会对功能产生影响^[8]。沙利度胺和紫杉醇的运动症状不良反应发生率较高, 可表现出运动无力、步态不稳、痉挛、震颤和深腱反射减弱消失等, 其他药物在化疗期间运动神经功能通常保持不变。自主神经病变较罕见, 而颅神经的受累极为罕见^[9], 各个药物具体情况见表 1^[8-10]。CIPN 可在化疗期间急性发生, 症状严重会减少化疗药物剂量或停止化疗, 影响疗效^[11], 超过 30% 的患者可发展为长期持续性的 CIPN, 继续遭受其症状折磨^[12], 影响生活质量, 可引起步态不稳, 摔倒风险增加^[13], 对于细小物体的感觉障碍、扣衣服、走路有困难, 即使有望治愈癌症, 症状也可能不会消失, 而随着现如今癌症存活率的不断提高, CIPN 的长期疾病负担越来越受到重视。

2 CIPN 的评估工具

目前还没有一个被广泛接受的、标准化的

CIPN 评估工具来进行治疗期间的临床监测、长期症状的随访和临床试验神经毒性的测量。一个理想的评估工具应具有特异性、稳定性, 能尽早检测 CIPN, 对于变化能敏感察觉, 不同类型的化疗方式都有效, 患者易于理解完成, 医护人员易于掌握实施。现存的评估工具主要有 3 类, 本文选择各类中典型并且广泛应用的评估工具进行描述与评价, 见表 2。

2.1 一般毒性分级量表

一般毒性分级量表一共有 4 种, 美国国立癌症研究所-药物常见毒性分级标准(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI-CTCAE)是最广泛使用的评价 CIPN 的方法, 而其余 3 个量表在 CIPN 评估中的未得到广泛应用^[14]。NCI-CTCAE 量表使用迅速, 易于管理, 有许多研究应用, 但不同观察者之间具有显著的评分异质性, 对渐进、累积剂量的 CIPN 变化缺乏反应能

表 1 常见化疗药物的 CIPN 症状^[8-10]

Tab. 1 CIPN symptoms and threshold dose of common chemotherapeutic drugs^[8-10]

药物	感觉	运动	自主
顺铂	呈对称性、肢体远端性及“手套和袜子样”分布, 疼痛性感觉异常	罕见, 反射随感觉减弱	罕见耳毒性
奥沙利铂	急性: 口周、喉咙、上肢敏感麻木; 慢性: 症状与顺铂相似, 积极化疗后, 上肢感觉减弱较下肢严重, 但化疗完 1 年后, 下肢感觉减弱较上肢严重	急性: 喉咙肌肉痉挛无力 慢性少见	罕见
长春新碱	下肢远端感觉丧失, 较少影响上肢	不常见, 下肢远端对称无力可进展为足下垂, 反射早期减少或消失	便秘和腹痛常见, 直立性低血压少见
紫杉醇/多西他赛	较顺铂温和, 下肢症状较上肢严重, 疼痛性感觉异常	偶尔脚部肌肉轻度无力, 高剂量会导致肌痛和肌病, 腱反射减弱, 多西他赛的症狀比紫杉醇轻	罕见
硼替佐米	轻中度感觉异常	轻中度运动异常	偶见直立性低血压、腹泻、便秘
沙利度胺	轻中度感觉异常	30%~40%震颤无力, 痉挛少见, 反射随感觉减弱	便秘, 其他少见

表 2 一些典型常用的 CIPN 评估工具

Tab. 2 Some typical commonly used CIPN assessment tools

量表类型	量表	量表内容	评价
一般毒性分级量表	NCI-CTCAE ^[14]	分为 5 级, 从感觉和运动神经两方面评估	①优势: 使用简便, 易于管理, 应用最为广泛; ②不足: 不同观察者之间具有显著评分异质性, 对 CIPN 变化缺乏反应能力
患者报告结果量表	EORTC QLQ-CIPN20	由 20 个项目组成, 分为感觉、运动和自主分量表, 项目得分为 1~4 分, 1 分表示无, 4 分表示非常。这些分量表进行加和, 分数越高症状越严重	①优势: 可用于任何化疗方式所产生的 CIPN, 应用广泛, 各个分量表和整体信效度都得到严格验证 ^[15] , 有多种国家版本 ^[19-20] ②不足: 分量表之间匹配度差 ^[16] , 是单维量表, 自主和听力项目被强调为有问题 ^[17]
	FACT/GOG-Ntx	由评估生活质量的模块 FACT-G 共性模块和评估感觉、运动、听觉、功能障碍条目的 Ntx 特异性模块组成, 若再加上 5 条评估关节痛、肌肉痛等症状的 Taxane 模块则组成 FACT/GOG-Taxane 量表	①优势: 信效度、内在一致性和时间反应性得到证实, 与客观检查结果中度相关 ^[21-23] ②不足: 内容较多, 量表未在多个国家得到验证 ^[20] , 还需要更深入的研究
复合量表	TNS	条目包括感觉、运动和自主神经受损程度的症状、体征和神经传导速度、振动感觉阈值的定量评估	①优势: 信效度已得到验证 ^[24] , 内容全面广泛, 能进行精细评估 ②不足: 操作繁琐, 使用门槛较高, 需要配备专业人员 ^[25]

力,并不是临床研究的可靠评估工具,可能更适用于进行筛查患者是否需要进行检查。

2.2 患者报告结果量表(patient-reported outcomes, PROs)

2.2.1 欧洲癌症研究治疗组织(European Organisation of Research and Treatment of Cancer, EORTC)生活质量评估量表 EORTC 生活质量问卷(QLQ-30)非针对 CIPN,但提供了一个可靠的 CIPN 测量方法,可在若干癌症人群中进行比较,而 EORTC QLQ-CIPN20 问卷是作为 QLQ-30 的补充模块,专为 CIPN 设计。EORTC QLQ-CIPN20 可用于任何化疗方式所产生的 CIPN,应用广泛,比其他大多数 CIPN 评估工具在心理测量特性方面进行了更详细严格的评估,在众多研究中信效度得到验证,也证实了各个分量表良好的内部一致性和可靠性^[15],但同时通过验证性因子分析,显示分量表之间的匹配度较差^[16]。基于 Rasch 模型二次数据分析发现 CIPN20 是一个单维量表,超过 70%的受访者表示完全没有 6 种症状,20 项中有 11 项出现了无序/非有序或狭窄的反应阈值,自主和听力项目被强调为有问题的,建议进行修改删除^[17]。CIPN 16 和 CIPN 15 问卷版本删除了 CIPN 20 的自主症状、听力项目,二者都显示了高度的内部一致性和可靠性,更具优势,但也需要更多的研究来证实^[7,18]。目前该量表已经有英文版、韩文版^[19]和中文版^[20]等多种版本。

2.2.2 妇科肿瘤患者神经毒性评估量表(Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group Neurotoxicity, FACT/GOG-Ntx) FACT/GOG-Ntx 是另一个较为广泛使用的 PROs,由 FACT-G 共性模块和 Ntx 特异性模块组成,而 FACT/GOG-Taxane 是再加上 5 条评估关节痛、肌肉痛等症状的 Taxane 模块组成。FACT/GOG-Ntx 量表在通过 Calhoun 等^[21]对 99 例患者区分随访和 Huang 等^[22]对 134 例患者进行 7 d 症状回忆测试验证了其良好的信度、内在一致性和有效性,同时发现与客观检查结果中度相关。而在 Cella 等^[23]对 143 例患者进行 Taxane 模块量表 3 次评估中,每次都显示出可靠的内部一致性、时间反应性、已知族群效度。在近期的研究中也得到了较广泛使用,在中国也进行了信效度检验研究^[19]。

其他比较常用 PROs 有化疗导致的神经病变性疼痛量表、周围神经病变量表、患者神经毒性

问卷和化疗致周围神经病变评估工具,信效度都得到了一定的证实^[15]。

2.3 复合量表

全面神经病变测评工具(Total Neuropathy Score, TNS)起初用于糖尿病神经病变,后适用于 CIPN,条目包括症状、体征和神经传导速度、振动感觉阈值的定量评估,涉及内容广且全面,能进行更细致精确的评估,但需要专门的设备和人员,门槛较高使用不便。后通过省略振动计的使用形成了 TNSr(简化版),仅评估临床症状和体征形成 TNSc(临床版),Cavaletti 等^[24]研究证实了这 3 版都有较好的信效度,并有 2 项大规模研究表明其比 NCI-CTCAE 分级量表具有更高的敏感度和有效性^[15]。为改善临床实用性,一些其他的 TNS 变型也已经开发,例如 TNSr-SF, mTNS, RT-TNSc^[25]。

3 药物防治 CIPN 临床证据

3.1 抗抑郁药

度洛西汀因在一项涉及 231 例有紫杉烷类或铂类相关慢性疼痛性 CIPN 患者的多中心双盲安慰剂交叉随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中^[26],每周应用简明疼痛评估量表测量疼痛评分,FACT-GOG NTX 及 EORTC QLQ-C30 评估功能和生活质量,结果发现二者都有较大程度的改善,41%的患者麻木和刺痛感得到缓解,而受到 ASCO 指南的推荐,之后来自日本的小型随机交叉试验^[27]和回顾性研究^[28]呈现的阳性结果进一步证实疗效。同为 5-羟色胺再摄取抑制剂(SNRI)的文拉法辛的结果不一。Durand 等^[29]纳入 48 例伴急性奥沙利铂引起的周围神经病变(oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OXAIPN)患者的双盲 RCT 中,文拉法辛组(37.5 mg bid)中报告急性毒性完全缓解者显著更多,慢性毒性患者显著更少,随后中国 1 项随机研究也报告文拉法辛能显著减少 OXAIPN^[30]。但在 1 项与 Durand 等相似设计的预防性试验^[31]中,文拉法辛(37.5 mg qd)仅在最初 2 剂对奥沙利铂特定神经毒性及其一些急性神经毒性有益,对 EORTC QLQ-CIPN20 感觉分量表和 NCI-CTCAE 评分等均无受益。而 1 项关于文拉法辛治疗奥沙利铂和紫杉醇引起的急性神经毒性的回顾性病例对照研究^[32]发现症状缓解率在 75%,治疗是十分有效的。可见无论是度洛西汀还是文拉法辛都有证据支持其有效性,对于谁是更优选择,Farshchian 等^[33]开展了一项双盲 RCT,对 156

例经肌电图和神经传导速度证实能诊断为 CIPN 患者进行治疗,结果显示二者相比安慰剂都有显著获益,但度洛西汀比文拉法辛更有效。已有 meta 分析显示 SNRI 对 CIPN 表现出良好的疗效和耐受性,可成为 CIPN 治疗的重要选择^[34]。因此,认为度洛西汀的疗效是可以肯定的,文拉法辛有进一步研究的价值。

3.2 抗癫痫药

抗癫痫药的传统主要使用药物是加巴喷丁,近几年来相同作用机制的普瑞巴林也有应用。2 项非随机非安慰剂的前瞻性试验^[35-36]显示加巴喷丁单药治疗 CIPN 具有良好的耐受性和疗效,但在纳入 115 例具有疼痛性 CIPN 症状的患者的大型交叉 RCT^[37]中,加巴喷丁(目标剂量 2 700 mg·d⁻¹)在减轻疼痛性 CIPN 症状严重程度方面(使用数字评定和一般毒性量表评估)并不优于安慰剂,不过该试验加巴喷丁给药剂量不足、缺乏有效和可靠的测量工具、样本量小等使结果的准确性受到限制。而对于普瑞巴林,系列回顾性研究报告^[38]能显著降低奥沙利铂和紫杉醇所致感觉神经病变的严重程度,但 2 项安慰剂对照 RCT^[39-40]则显示作用不理想,1 项纳入了 46 例每周接受紫杉醇治疗患者的研究发现可以减少麻木感,但不能减少刺痛感、疼痛感、EORTC QLQ-CIPN20 分量表评分,1 项最终纳入了 134 例在奥沙利铂化疗前后 3 d 应用普瑞巴林的结直肠癌患者的研究显示并没有改善慢性疼痛强度,生活质量和情绪评分均无差异。值得一提的是,1 项纳入 82 例乳腺癌患者对比普瑞巴林和度洛西汀在治疗紫杉烷类感觉神经病变的 RCT 中,不仅二者对比安慰剂能改善 CIPN 症状和生活质量,甚至在失眠和疼痛评分上优于度洛西汀^[41]。近期也有 1 项单中心、双盲、II 期的 RCT 报道在治疗疼痛性紫杉烷类引起的 CIPN,60 mg 的度洛西汀疗效不如 150 mg 普瑞巴林^[42]。因此,对于二者在治疗 CIPN 疗效的确定还需要进一步研究,尤其是普瑞巴林。

3.3 谷胱甘肽(glutathione, GSH)

有 7 个小型随机试验^[4]报告了 GSH 对铂类产生的 CIPN 具有保护作用,能减少神经病变发生率和严重程度,改善神经传导和生活质量,但都缺乏长期随访,而有 1 项纳入了 185 例接受紫杉醇和卡铂治疗患者的三期 RCT 使用 EORTC-QLQ CIPN20 感觉亚量表和 NCI-CTCAE 进行评估后否

定了谷胱甘肽的预防作用^[43],但由于卡铂引起 CIPN 的概率在铂类较低,紫杉醇可能为此试验 CIPN 发生的大多来源,而且无客观指标支持这一结论。后续已有网状 meta 分析显示在预防严重神经毒性方面,GSH 比安慰剂明显更有效,是降低慢性 CIPN 风险的有效方法^[44]。中国 1 项 RCT 也报告了 GSH 在 12 周期化疗和随访 1 年后可减轻 OXAIPN 发生率^[45]。因此,GSH 对 CIPN 的预防作用还需要深入探究。

3.4 锰福地吡钙(calmangafodipir)

Calmangafodipir 被批准为 MRI 造影增强剂,是一种抗氧化剂,有研究表明^[46]在结肠癌患者中其可预防和缓解 OXAIPN,甚至减少化疗期间的不良反应。最近 1 项纳入了 173 例接受改良 FOLFOX6 方案化疗的转移性结直肠癌患者的安慰剂、双盲 II 期 RCT 中^[47],calmangafodipir 在治疗期间和治疗后明显减少了冷触痛和 Leonard 量表中的感觉症状,可预防急性和迟发性 OXAIPN 的发生,并且对肿瘤预后无明显影响。现今 2 个评估 calmangafodipir 在结直肠癌患者对 OXAIPN 疗效的国际、多中心、安慰剂临床试验-POLAR A 和 POLAR M 正在进行中^[48],期待结果报告。

3.5 神经节苷脂钠(ganglioside sodium, GM1)

GM1 是一种修复神经的神经保护糖磷脂,目前临床证据对于 GM1 在结直肠癌患者中预防奥沙利铂诱导的 CIPN 结果不一。首先,在 1 项涉及 278 例接受奥沙利铂类化疗(FOLFOX 或 XELOX)的结直肠癌患者回顾性研究中^[49],GM1 可显著降低急性和慢性 OXAIPN,尤其是严重的神经病变的发生率,且疗效无损害。其次,在 1 项接受奥沙利铂标准治疗或 GM1 联合治疗的 120 例胃肠道肿瘤患者试验^[50]中,也同样得出了 GM1 可降低 2 级以上 OXAIPN 的发生率的结果。然而最后,在 1 项 196 例接受 mFOLFOX6 方案辅助化疗的 II/III 期结直肠癌患者的双盲、安慰剂三期 RCT 中^[51],却发现 GM1 虽显著降低了急性 OXAIPN,但对于累积毒性无论是使用 EORTC QLQ-CIPN20、NCI-CTCAE 还是奥沙利铂特异性神经病变量表测量出的 >2 级 OXAIPN 的发生率和时间都无差异。而刘彦等^[52]进行的 meta 分析则得出结论 GM1 能有效预防 OXAIPN,降低发生率,但纳入的基本都是中文的临床研究,文献质量不太高。可喜的是,在 1 项纳入 206 例接受以紫杉烷为基础化疗

方案的早期乳腺癌患者的双盲、安慰剂对照 RCT 中,GM1 显著降低 FACT-Ntx 评分和 CIPN 发生率,效果显著^[53]。因此,认为 GM1 对于急性 OXAIPN 和紫杉致 CIPN 具有一定作用,而对于慢性 OXAIPN 需要进一步探讨。

3.6 中药

黄芪桂枝五物汤、桂龙通络方、补阳还五汤等方剂,参麦、参附、黄芪注射液都有应用于 CIPN 的防治,限于中药的地区独特性,大部分研究都在中国地区开展^[54],其中对黄芪桂枝五物汤的研究最充分深入。Cheng 等^[55]在 1 项双盲、安慰剂对照的 RCT 中,对纳入的 72 例接受 FOLFOX 方案的结直肠癌患者使用黄芪桂枝五物汤后发现其能在不降低抗肿瘤活性的情况下,预防 OXAPIN 的发生,Tian 等^[56]meta 分析也显示能降低严重 OXAPIN 发生率,缓解奥沙利铂致的感觉神经传导速度减慢。而在 1 项纳入 120 例应用奥沙利铂化疗的大肠癌患者的双盲、安慰剂对照 RCT 中^[57],桂龙通络方也同样证实了其能在不影响化疗疗效的情况下降低 OXAIPN 的发生率。同样还有许多中药也报道对 OXAIPN 具有良好疗效,但因为大

多数都发表于中文期刊,可能存在着一定的发表偏倚。

3.7 其他药物

对于临床证明在 CIPN 方面无受益的药物见表 3,不再详加叙述。

还有一些药物,临床试验显示对于 CIPN 具有获益性,但由于临床研究较少,循证证据不足,无法对其有效性进行评估,需要进行更深入的研究佐证。在预防方面, ω -3 脂肪酸在 1 项纳入 57 例接受紫杉烷治疗的乳腺癌患者的小规模双盲 RCT 中显示在神经毒性的发生率比安慰剂低且有显著性差异,降低了 70% 的风险^[62];甲钴胺在中国的几个小型随机研究中对紫杉醇、奥沙利铂、长春新碱致 CIPN 都显示出能显著降低其发生率^[63];在治疗方面,9 例 CIPN 患者静脉注射利多卡因有 8 例直接镇痛,5 例患者疼痛减轻平均持续 23 d,对寒冷及针刺感觉有影响^[64];含巴氯芬(10 mg)、阿米替林(40 mg)和氯胺酮(20 mg)的外用乳膏局部使用于 208 例出现 CIPN 的患者试验^[65]中,与安慰剂相比明显减少患者的手部麻刺感、痉挛、射击/燃烧疼痛等症状,但该制剂无市售;局部使

表 3 临床证明在 CIPN 方面无受益的药物

Tab. 3 Drugs that had not been clinically proved to be benefit in CIPN

药物种类	药物	说明
离子通道调节剂	钙镁输注	大型双盲 RCT III 期预防性研究显示所有的评估量表终点指标都无差异,多项 RCT 都无报告获益 ^[5-6] ,系统评价后也不支持用于预防 ^[58]
神经保护剂	乙酰-L-左旋肉碱	有大型随机、双盲、多中心的临床研究证实 ^[4] 对 PIPN 预防无效,甚至比安慰剂组症状更严重
	谷氨酰胺 ^[37]	多项双盲 RCT 证实对预防 PIPN 无效,1 项 RCT 和初步试验表明对预防长春新碱 CIPN 轻微获益
	尼莫地平	临床试验因不良反应终止,未能证实益处 ^[4]
	重组人白血病抑制因子	双盲 RCT II 期预防性研究显示终点指标都无差异,无试验支持其获益性 ^[4]
抗癫痫药	二乙基二硫代氨基甲酸酯 ^[23]	大型 RCT ^[4] 试验未显示获益,积极治疗组比安慰剂组毒性更大
	氨磷汀 ^[5]	临床研究获益证据不一,但其存在相关毒性,如低钙血症、低血压、呕吐、恶心等,抵消获益
	卡马西平	无试验支持其获益性 ^[38]
	奥卡西平	小型临床试验评分差异临床意义不清,无更大 RCT 研究证实 ^[38]
抗氧化剂	拉莫三嗪	双盲 RCT III 期试验显示不能有效缓解有症状的 CIPN ^[4]
	维生素 E	meta 分析 ^[59] 和几项大型研究结果 ^[38] 都显示不能降低 CIPN 的发病率
	α -硫辛酸	大型双盲 RCT III 期研究证实对预防 OXAIPN 终点指标都无差异,无试验支持其获益性 ^[5]
抗抑郁药	口服 B 族维生素	初步 RCT 的 TNS 显示没有显著降低 CIPN 的发生率,不优于安慰剂 ^[38]
	去甲替林/阿米替林	2 项小型双盲 RCT 试验分别使用二者治疗 CIPN 症状,都报告没有获益,有待更大研究验证 ^[4]
外用制剂	2%氯胺酮+4%阿米替林乳膏	大型 III 期 RCT 试验显示局部使用并未减少 CIPN 症状,且有严重不良反应发生 ^[4]
日本汉方药	Goshajinkigan	大型双盲、安慰剂 III 期 RCT 和 meta 分析显示预防 CIPN 为阴性结果 ^[60-61] ,且为复方制剂不适宜

注: PIPN-紫杉醇诱导的周围神经病变。

Note: PIPN-paclitaxel-induced peripheral neuropathy.

用1%薄荷醇乳膏治疗51例癌症相关神经痛(35例CIPN),发现在38例可评估患者中31例评分有改善,行走能力和感觉也有进步^[66];足部使用8%辣椒素贴剂治疗16例慢性疼痛性CIPN患者,发现不仅可以明显减少冷诱痛、触诱痛、持续CIPN疼痛,并可促进感觉神经纤维的再生和恢复,改善疾病^[67];1项患者首次出现CIPN症状就纳入的小型前瞻性试验报告一种新的膳食补充剂能改善一系列CIPN症状,且没有明显的毒性或相互作用,是一种很有希望的治疗药物^[68];二甲双胍在纳入40例结直肠癌患者的RCT中^[69]发现12周期结束后出现2级和3级神经病变患者更少,平均疼痛评分显著降低,也显示出广大前景。

4 结论

CIPN对于癌症治疗的患者来说是一个常见的不良反应,不仅给患者带来痛苦,影响生活质量,甚至可能会成为长期的困扰。虽然针对CIPN的预防和治疗开展了很多的临床试验,但大部分的结果报告都不理想。除了药物本身的疗效外,缺乏一个标准化的评估工具也是一个主要限制,目前广泛使用评估工具有NCI-CTCAE、EORTC QLQ-CIPN20、FACT/GOG-Ntx和TNS,信效度虽然得到了一定的证实,但也存在着一些缺陷,需要不断改进趋于完善。而对于CIPN的疗效,许多药物如钙镁输注、谷氨酰胺、维生素E等虽具有争议性但目前已有多项临床研究、系统评价和meta分析证实无效,不具有进一步试验的价值;乙酰-L-左旋肉碱、氨磷汀、尼莫地平、2%氯胺酮+4%阿米替林乳膏等在试验中不良反应显著,即使有一定疗效也抵消对CIPN的症状收益,甚至弊大于利,同样不推荐进一步试验;对于其余药物,度洛西汀的疗效明确,指南也推荐使用,或可在今后的临床试验中作为阳性药物进行对照,而文拉法辛、普瑞巴林虽预防CIPN疗效不佳,但已有小型临床试验在治疗CIPN上证实疗效,甚至有RCT证实普瑞巴林优于度洛西汀,而 ω -3脂肪酸、乙酰半胱氨酸、1%薄荷醇乳膏、8%辣椒素贴剂、二甲双胍等已有初步试验报道有效,锰福地吡钙在2期试验中作用显著,多种中药在多个小型研究中都显示阳性结果,这些都是较有希望成功的候选药物,需要进行更大型的临床研究来提高证据等级期待后续有试验进展;而谷胱甘肽、加巴喷丁、GM1虽有大型RCT显示对CIPN的疗

效欠佳,但因为试验的本身设计具有问题,且GM1有另一大型RCT报道较大优势,不能直接否定其对CIPN的作用,需要更深入的探讨或者更多的临床研究来进行结论支撑。

REFERENCES

- [1] SHAH A, HOFFMAN E M, MAUERMANN M L, et al. Incidence and disease burden of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a population-based cohort[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(6): 636-641.
- [2] XU M, NIE Y, YANG Y, et al. Risk of neurological toxicities following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens in solid tumors: A systematic review and meta-analysis[J]. Neurol, 2019, 24(3): 75-83.
- [3] SI Z H, ZHANG S S, YANG X W, et al. The association between the incidence risk of peripheral neuropathy and PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment for solid tumor patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2019(9): 866.
- [4] HERSHMAN D L, LACCHETTI C, DWORKIN R H, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(18): 1941-1967.
- [5] LEE D, KANZAWA-LEE G, KNOERL R, et al. Characterization of internal validity threats to phase III clinical trials for chemotherapy-induced peripheral neuropathy management: A systematic review[J]. Asia Pac J Oncol Nurs, 2019, 6(4): 318-332.
- [6] GEWANDTER J S, FREEMAN R, KITT R A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy clinical trials review and recommendations[J]. Neurology, 2017, 89(8): 859-869.
- [7] SMITH E, KNOERL R, YANG J J, et al. In search of a gold standard patient-reported outcome measure for use in chemotherapy-induced peripheral neuropathy clinical trials[J]. Cancer Control, 2018, 25(1): 1073274818756608.
- [8] FLATTERS S J L, DOUGHERTY P M, COLVIN L A. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): A narrative review[J]. Br J Anaesth, 2017, 119(4): 737-749.
- [9] ARGYRIOU A A, KYRITSIS A P, MAKATSORIS T, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: A comprehensive update of the literature[J]. Cancer Manag Res, 2014 (6): 135-147.
- [10] PARK S B, GOLDSTEIN D, KRISHNAN A V, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(6): 419-437.
- [11] XU X R, WANG L Q, WANG H. Advances in chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity[J]. World Clin Drugs(世界临床药物), 2019, 40(3): 205-209, 214.
- [12] IBRAHIM E Y, EHRLICH B E. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A review of recent findings[J]. Crit Rev Oncol, 2020(145): 102831.
- [13] KOLB N A, SMITH A G, SINGLETON J R, et al. The

- association of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms and the risk of falling[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(7): 860-866.
- [14] CAVALETTI G, FRIGENI B, LANZANI F, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment: A critical revision of the currently available tools[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(3): 479-494.
 - [15] CAVALETTI G, CORNBLATH D R, MERKIES I S J, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: From consensus to the first validity and reliability findings[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(2): 454-462.
 - [16] LAVOIE SMITH E M, BARTON D L, QIN R, et al. Assessing patient-reported peripheral neuropathy: The reliability and validity of the European organization for research and treatment of cancer QLQ-CIPN20 questionnaire [J]. *Qual Life Res*, 2013, 22(10): 2787-2799.
 - [17] SMITH E M L, ZANVILLE N, KANZAWA-LEE G, et al. Rasch model-based testing of the European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) quality of life questionnaire-chemotherapy-induced peripheral neuropathy (QLQ-CIPN20) using alliance for clinical trials in oncology (alliance) A151408 study data[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(7): 2599-2608.
 - [18] SMITH E M L, BANERJEE T, YANG J J, et al. Psychometric testing of the European organisation for research and treatment of cancer quality of life questionnaire-chemotherapy-induced peripheral neuropathy 20-item scale using pooled chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization and alliance for clinical trials in oncology A151408 study data[J]. *Cancer Nurs*, 2019, 42(3): 179-189.
 - [19] KIM H Y, KANG J H, YOUN H J, et al. Reliability and validity of the Korean version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire to assess Chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *J Korean Acad Nurs*, 2014, 44(6): 735-742.
 - [20] CHENG H L, MOLASSIOTIS A. Longitudinal validation and comparison of the Chinese version of the European organization for research and treatment of cancer quality of life-chemotherapy-induced peripheral neuropathy questionnaire (EORTC QLQ-CIPN20) and the functional assessment of cancer-gynecologic oncology group-neurotoxicity subscale (FACT/GOG-ntx)[J]. *Asia-Pac J Clin Oncol*, 2019, 15(1): 56-62.
 - [21] CALHOUN E A, WELSHMAN E E, CHANG C H, et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, 13(6): 741-748.
 - [22] HUANG H Q, BRADY M F, CELLA D, et al. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: A gynecologic oncology group study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(2): 387-393.
 - [23] CELLA D, PETERMAN A, HUDGENS S, et al. Measuring the side effects of taxane therapy in oncology: The functional assesment of cancer therapy-taxane (FACT-taxane)[J]. *Cancer*, 2003, 98(4): 822-831.
 - [24] CAVALETTI G, FRIGENI B, LANZANI F, et al. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: Comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2007, 12(3): 210-215.
 - [25] BINDA D, CAVALETTI G, CORNBLATH D R, et al. Rasch-Transformed Total Neuropathy Score clinical version (RT-TNSc(©)) in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2015, 20(3): 328-332.
 - [26] SMITH E M L, PANG H, CIRRINCIONE C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(13): 1359-1367.
 - [27] HIRAYAMA Y, ISHITANI K, SATO Y, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A pilot randomized trial[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(5): 866-871.
 - [28] OTAKE A, YOSHINO K, UEDA Y, et al. Usefulness of duloxetine for Paclitaxel-induced peripheral neuropathy treatment in gynecological cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(1): 359-363.
 - [29] DURAND J P, DEPLANQUE G, MONTHEIL V, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: Results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(1): 200-205.
 - [30] SONG M, LI L, CHANG Z W, et al. Assessment of the protective effect of venlafaxine on oxaliplatin-induced neurotoxicity[J]. *Chin J Cancer Prev Treat(中华肿瘤防治杂志)*, 2013, 20(7): 546-549.
 - [31] ZIMMERMAN C, ATHERTON P J, PACHMAN D, et al. MC11C4: a pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study of venlafaxine to prevent oxaliplatin-induced neuropathy[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(3): 1071-1078.
 - [32] KUS T, AKTAS G, ALPAK G, et al. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: A single-center retrospective case-control study[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(5): 2085-2091.
 - [33] FARSHCHIAN N, ALAVI A, HEYDARHEYDARI S, et al. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(5): 787-793.
 - [34] SONG S Y, KO Y B, KIM H, et al. Effect of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(1): e18653.
 - [35] TSAVARIS N, KOPTERIDES P, KOSMAS C, et al. Gabapentin monotherapy for the treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain: A pilot study[J]. *Pain Med*, 2008, 9(8): 1209-1216.
 - [36] MAGNOWSKA M, IŻYCKA N, KAPOŁA-CZYŻ J, et al. Effectiveness of gabapentin pharmacotherapy in chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Ginekologia*

- Polska, 2018, 89(4): 200-204.
- [37] RAO R D, MICHALAK J C, SLOAN J A, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3)[J]. *Cancer*, 2007, 110(9): 2110-2118.
 - [38] HU L Y, MI W L, WU G C, et al. Prevention and treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Therapies based on CIPN mechanisms[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(2): 184-196.
 - [39] SHINDE S S, SEISLER D, SOORI G, et al. Can pregabalin prevent paclitaxel-associated neuropathy?—An ACCRU pilot trial[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(2): 547-553.
 - [40] 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]. *Oncol*, 2017, 22(10): 1154-e105.
 - [41] AVAN R, JANBABAEI G, HENDOUEI N, et al. The effect of pregabalin and duloxetine treatment on quality of life of breast cancer patients with taxane-induced sensory neuropathy: A randomized clinical trial[J]. *J Res Med Sci*, 2018(23): 52.
 - [42] SALEHIFAR E, JANBABAEI G, HENDOUEI N, et al. Comparison of the efficacy and safety of pregabalin and duloxetine in taxane-induced sensory neuropathy: A randomized controlled trial[J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(3): 249-257.
 - [43] LEAL A D, QIN R, ATHERTON P J, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA—the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Cancer*, 2014, 120(12): 1890-1897.
 - [44] FU X, WU H, LI J, et al. Efficacy of drug interventions for chemotherapy-induced chronic peripheral neurotoxicity: A network meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2017(8): 223.
 - [45] PANG D M, DENG Y M, LAN X S, et al. Efficacy of reduced glutathione in preventing and reducing neurotoxicity of oxaliplatin[J]. *Chin J Cancer Prev Treat*(中华肿瘤防治杂志), 2010, 17(24): 2057-2059, 2069.
 - [46] KARLSSON J O G, ADOLFSSON K, THELIN B, et al. First clinical experience with the magnetic resonance imaging contrast agent and superoxide dismutase mimetic mangafodipir as an adjunct in cancer chemotherapy—a translational study[J]. *Transl Oncol*, 2012, 5(1): 32-38.
 - [47] GLIMELIUS B, MANOJLOVIC N, PFEIFFER P, et al. Persistent prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using calmagofodipir (PledOx®): A placebo-controlled randomised phase II study (PLIANT)[J]. *Acta Oncol Stock Swed*, 2018, 57(3): 393-402.
 - [48] HU S Y, HUANG K M, ADAMS E J, et al. Recent developments of novel pharmacologic therapeutics for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(21): 6295-6301.
 - [49] CHEN X F, WANG R, YIN Y M, et al. The effect of monosialotetrahexosylganglioside (GM1) in prevention of oxaliplatin induced neurotoxicity: A retrospective study[J]. *Biomed Pharmacother*, 2012, 66(4): 279-284.
 - [50] ZHU Y, YANG J, JIAO S, et al. Ganglioside-monosialic acid (GM1) prevents oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in patients with gastrointestinal tumors[J]. *World J Surg Oncol*, 2013(11): 19.
 - [51] WANG D S, WANG Z Q, CHEN G, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of monosialotetrahexosylganglioside for the prevention of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in stage II/III colorectal cancer[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(1): 151-159.
 - [52] 刘彦, 孔小敏. 神经节苷脂预防奥沙利铂所致周围神经毒性的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(2): 41-42.
 - [53] SU Y H, THE SOUTH CHINA BREAST CANCER GROUP, HUANG J J, et al. The effects of ganglioside-monosialic acid in taxane-induced peripheral neurotoxicity in patients with breast cancer: A randomized trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(1): 55-62.
 - [54] LIU Y, MAY B H, ZHANG A L, et al. Integrative herbal medicine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy and hand-foot syndrome in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Integr Cancer Ther*, 2019(18): 1534735418817833.
 - [55] CHENG X L, HUO J G, WANG D W, et al. Herbal medicine AC591 prevents oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in animal model and cancer patients[J]. *Front Pharmacol*, 2017(8): 344.
 - [56] TIAN J, YAO X Q, WU X Y, et al. Systematic review and meta analysis on efficacy of Huangqi Guizhi Wuwu decoction for oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2013, 19(22): 325-330.
 - [57] LIU Y F, ZHU G Y, HAN L, et al. Clinical study on the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity with guilongtongluofang: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013(2013): 541217. doi: 10.1155/2013/541217.
 - [58] JORDAN B, JAHN F, BECKMANN J, et al. Calcium and magnesium infusions for the prevention of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity: A systematic review[J]. *Oncology*, 2016, 90(6): 299-306.
 - [59] HUANG H, HE M, LIU L, et al. Vitamin E does not decrease the incidence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A meta-analysis[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2016, 20(3): 237-241.
 - [60] OKI E, EMI Y, KOJIMA H, et al. Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): A placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(4): 767-775.
 - [61] HOSHINO N, GANEKO R, HIDA K, et al. Goshajinkigan for reducing chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(3): 434-442.
 - [62] GHOREISHI Z, ESFAHANI A, DJAZAYERI A, et al. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A randomized double-blind placebo controlled trial[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1): 1-8.

- [63] WEI X C, ZHU L Q, WANG C G, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of vitamins in preventing chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2016, 33(4): 476-484.
- [64] VAN DEN HEUVEL S A S, VAN DER WAL S E I, SMEDES L A, et al. Intravenous lidocaine: Old-school drug, new purpose-reduction of intractable pain in patients with chemotherapy induced peripheral neuropathy[J]. Pain Res Manag, 2017, 2017: 8053474.
- [65] BARTON D L, WOS E J, QIN R, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA[J]. Support Care Cancer, 2011, 19(6): 833-841.
- [66] FALLON M T, STOREY D J, KRISHAN A, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain: Proof of concept study with menthol—a TRPM8 agonist[J]. Support Care Cancer, 2015, 23(9): 2769-2777.
- [67] ANAND P, ELSAFA E, PRIVITERA R, et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: From pain relief towards disease modification[J]. J Pain Res, 2019(12): 2039-2052.
- [68] DESIDERI I, FRANCOLINI G, BECHERINI C, et al. Use of an alpha lipoic, methylsulfonylmethane and bromelain dietary supplement (Opera[®]) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy management, a prospective study[J]. Med Oncol, 2017, 34(3): 1-5.
- [69] EL-FATATRY B M, IBRAHIM O M, HUSSIEN F Z, et al. Role of metformin in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with stage III colorectal cancer: Randomized, controlled study[J]. Int J Color Dis, 2018, 33(12): 1675-1683.

收稿日期: 2020-03-31

(本文责编: 曹粤锋)

中国现代应用药理学
http://www.chinjmap.com