

• 综 述 •

化疗药物诱导外周神经病变作用机制的研究进展

周海辉, 张海霞, 李嘉琪, 葛卫红*

南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部 临床药理学室, 江苏 南京 210008

摘要: 神经病变是化疗药物常见的副作用, 其对癌症患者的生活质量产生很大影响。临床上, 化疗诱导的外周神经病变表现为感觉、运动和自主功能的缺陷, 常发生在长轴突, 如手套和袜子覆盖的部位最明显。这种神经病变的病理机制是多因素的, 包括氧化应激和凋亡、轴突变性、神经兴奋性增加和免疫激活与炎症反应。主要介绍了几种常见的化疗药物如铂类、紫杉类和长春碱等, 干扰细胞周期导致细胞死亡和肿瘤坏死, 同时也导致严重的急性和慢性的外周神经病变。

关键词: 化疗药物; 外周神经病变; 作用机制; 肿瘤; 疼痛

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)11-2283-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.052

Research progress on mechanism of peripheral neuropathy induced by chemotherapy drugs

ZHOU Hai-hui, ZHANG Hai-xia, LI Jia-qi, GE Wei-hong

Division of Clinical Pharmacy, Department of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Abstract: Neuropathy is a common side effects of chemotherapy drugs, and it produce a great impact on the quality of life of cancer patients. Clinically, chemotherapy-induced peripheral neuropathy presents as deficits in sensory, motor, and autonomic function which develop in a glove and stocking distribution due to preferential effects on longer axons. The pathophysiological processes are multi-factorial and involve oxidative stress and apoptosis, axonal degeneration, increase of nerve excitability, immune activation, and inflammatory reaction. In this paper, several common chemotherapy drugs, such as taxanes, platinum, and vinca alkaloids are mainly introduced. They cause cell death and tumor disintegration by interfering with the cell cycle, but also lead to severe acute and chronic peripheral neuropathy.

Key words: chemotherapy drugs; peripheral neuropathy; action of mechanism; tumor; pain

化疗诱导的外周神经病变(CIPN)是癌症治疗中常见的副反应。临床上, 化疗引起的周围神经病变表现为感觉、运动和自主功能的缺陷, 呈袜套状分布, 这是由于化疗药物特别容易对长轴突造成影响^[1]。CIPN是癌症患者持续疼痛的主要原因之一, 化疗引起的神经病理性疼痛的比例为40%~70%, 造成或加重抑郁、失眠、疲劳和其他症状, 显著降

低患者的生活质量^[2-3]。导致患者化疗延迟甚至终止, 因此造成化疗效应的降低^[4]。梅奥诊所的研究人员研究了早期和晚期CIPN疼痛的关系, 发现早期的躯干疼痛以前被认为是肌痛, 但现在看来是一种急性神经病变, 这在一定程度上预测了后来的致残性神经病变的发生^[5]。

引起外周感觉和运动神经损害的抗肿瘤药主要

收稿日期: 2017-08-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81601153); 江苏省自然科学基金资助项目(BK20150104); 南京市医学科技发展基金项目(YKK16083); 南京市科技发展计划项目(201503020)

作者简介: 周海辉, 男, 博士, 主管药师, 主要从事药理学研究、临床药学工作。

*通信作者 葛卫红, 女, 主任药师。Tel: (025)83105670 E-mail: gewhgy@126.com

有 6 类：紫杉类（紫杉醇和多西紫杉醇）、铂类（特别是奥沙利铂和顺铂）、长春碱类（特别是长春新碱和长春花碱）、蛋白酶抑制剂（硼替佐米）、免疫调节剂（沙利度胺）和埃博霉素类（伊沙匹隆）^[6]。微管稳定剂包括紫杉类药物，通过抑制微管蛋白的分解，广泛应用于乳腺癌、前列腺癌、肺癌、胰腺癌、妇科肿瘤和其他实体肿瘤^[7]。氧化应激和凋亡、轴突变性、神经兴奋性增加和免疫激活与炎症反应是 CIPN 常见的几种机制。

1 氧化应激和凋亡

线粒体是参与许多重要细胞过程的小细胞器，包括能量生产、细胞内钙的存储、细胞凋亡、膜电位的调控和细胞代谢。线粒体的主要功能是通过有氧呼吸作用产生三磷酸腺苷（ATP）。在健康的组织中，线粒体产生少量的活性氧（ROS），如过氧化物、超氧化物、羟自由基和单线态氧（氧代谢的副产物）。这些自由基在细胞信号传导中发挥重要作用。大多数的化疗药物会对神经元和非神经元的线粒体造成损害，导致 ROS 的增加，从而增加氧化应激^[8]。病理状态下 ROS 的增加会导致细胞内生物分子的损伤，如酶、蛋白质和脂质分子^[9]，这又会导致周围神经末梢的脱髓鞘和细胞骨架的破坏以及信号转导过程的敏化^[10]。奥沙利铂和顺铂结合线粒体 DNA 形成复合物，这些复合物会损害线粒体 DNA 的复制和转录，从而导致呼吸链的蛋白质合成改变和功能紊乱，因为线粒体不表达 DNA 修复系统，该复合物不能够被线粒体修复^[11]。顺铂的神经毒性以周围神经损伤多见，表现为运动失调、肌痛、上下肢感觉异常等，听神经损害可出现耳鸣和听力减低；少数患者可能出现大脑功能障碍，亦可出现癫痫，球后视神经炎等^[12]。奥沙利铂和顺铂的区别是在结构上加上了草酸，奥沙利铂的神经毒性表现为手脚麻木、刺痛，伴或不伴有痛性痉挛，且遇冷加剧^[13]。

紫杉醇并不直接影响线粒体 DNA，而是促进感觉神经元和脊髓中 ROS 的增加^[14]，诱导有髓鞘和无髓鞘的感觉轴突的线粒体发生肿胀和空洞^[15]。紫杉醇和多西紫杉醇也能引起急性神经疼痛，表现为疼痛、麻木和刺痛，峰值大约在给药后的第 3 天，慢性神经损伤通常在治疗开始后的几周内出现^[16-17]。

长春新碱可引起神经元线粒体的结构改变，导致凋亡通路的激活；引起胶质细胞神经兴奋性的改变和功能障碍^[18]。长春新碱剂量限制性毒性是神经

系统毒性，主要引起外周神经症状，如手指神经毒性等，与累积量有关；足趾麻木、腱反射迟钝或消失，外周神经炎；腹痛、便秘，麻痹性肠梗阻偶见；运动神经、感觉神经和脑神经也可受到破坏，并产生相应症状。神经毒性常发生于 40 岁以上者，儿童的耐受性好于成人，恶性淋巴瘤患者出现神经毒性的倾向高于其他肿瘤患者^[19]。

2 轴突变性

电生理研究表明，奥沙利铂会引起中度的感觉运动轴突脱化和内皮神经纤维的丢失^[20]。电镜观察接受顺铂治疗患者的周围神经元，发现髓纤维的轴突变性和继发的髓鞘破裂与踝关节脱落和降低震动敏感度有关^[21]。在长春新碱和紫杉醇引起的 CIPN 中也报道了远端感觉轴突脱变、继发性脱髓鞘和神经纤维丢失。微管功能的改变也会影响到载有脂质、蛋白质和离子通道突触小泡的顺行和逆行的轴突转运。进而又会导致外周神经轴突远端脱化（瓦氏变性，即轴突和髓鞘的分解吸收，以及施旺细胞增生等现象）和轴突的膜重构^[22]。伊沙匹隆能够顺行性抑制轴突的转运，导致轴突变性和功能改变^[23]。II 期和 III 期临床试验发现，伊沙匹隆可诱导外周病变，使感觉神经异常，这种不良反应一般会在停药 1~2 个月后消失。感觉神经病变程度与给药剂量和给药速率相关^[24]。

3 神经兴奋性增加

外周神经元表达 4 种钾通道——电压门控钾通道（Kv）、钙离子激活钾通道（KCa）、双孔钾通道（K2p）和内向整流钾通道（Kir）。化疗药物也可引起周围神经兴奋性的改变导致 CIPN 的发生，这些都可能是由一系列离子的功能改变引起。在啮齿类周围轴突和背根神经节也观察到了电压门控的钠通道功能的改变，奥沙利铂会导致 Na⁺ 电流的增加、最大振幅的抑制和持续的电流振幅^[25]。此外，奥沙利铂诱导的冷痛可以被选择性的钠通道阻断剂所抑制，顺铂诱导的机械痛也可以被抑制，尽管顺铂并不直接影响钠通道^[13]。奥沙利铂和紫杉醇可以引起啮齿类动物脊髓背根神经节 K2p 的减少^[26]。硼替佐米能够激活脊髓星形胶质细胞参与 CIPN 信号通路的传导，星形胶质细胞被认为是 CIPN 后第一个激活的胶质细胞^[27]。硼替佐米是哺乳动物细胞中 26S 蛋白酶体糜蛋白酶样活性的可逆抑制剂，导致的神经病变主要是感觉神经，也有极少感觉运动神经病的报道。以前就存在周围神经病症状（脚或手有麻

木、疼痛或灼烧感)或周围神经病体征的患者在使用本品治疗期间神经病的症状可能加重^[28]。

4 免疫激活和炎症反应

奥沙利铂和紫杉醇可增加炎症因子(IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α),这些炎症因子可导致痛觉感受器敏化^[29]。上述两种化疗药物诱导的机械痛和表皮神经纤维的丢失可以被抑制单核/巨噬细胞和小胶质细胞的抗生素(二甲胺四环素)所抑制^[30]。另外,奥沙利铂增加了小鼠体循环 CD⁴⁺和 CD⁸⁺淋巴细胞的水平,下调 T 细胞水平^[26]。长春新碱诱导的神经病理性疼痛中发现 IL-1 β 升高^[31]。沙利度胺能够下调 TNF- α 、抑制 NF- κ B、激活炎症反应,导致远端轴突、脊髓背根神经节和初级神经元的中枢投射的不可逆损伤^[32]。沙利度胺引起的神经病变主要为感觉改变,先发生于足部,延及手部,常呈袜套状分布,远端较重,不延至膝、肘以上。包括感觉减退、感觉过敏及迟钝、肌肉痛和触痛、麻木、针刺感、灼痛、绷紧、手足发冷、苍白、腿部瘙痒和红掌等^[33]。因此,激活免疫系统,招募免疫细胞和炎症因子被认为是化疗药物引起神经病理性疼痛以及更广泛的 CIPN 的重要机制。

5 结语

CIPN 是癌症化疗常见副反应,对患者生活质量产生不利影响,其发病机制尚未完全阐明。外周神经退化或小纤维神经病变通常被认为是 CIPN 发展的潜在机制。尽管单个化疗药物对癌细胞的生物效应研究比较广泛,但对 CIPN 的作用机制仍不明确。周围神经的这些形态和分子生理学的变化导致了感觉和运动症状的发生。氧化应激、轴突变性、神经兴奋性、免疫激活和炎症反应参与了 CIPN 的过程,导致神经元和/或线粒体 DNA 和基因表达、轴突转运、离子通道和功能的改变。虽然目前临床尚没有非常有效的处理 CIPN 的药物,但随着对 CIPN 的病理生理学认识的进步,在未来将有望提高对 CIPN 的治疗水平。

参考文献

- [1] Han Y, Smith M T. Pathobiology of cancer chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) [J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4: 156.
- [2] 王雅琦, 杨湘君, 魏晓晨. 化疗所致周围神经毒性的影响因素分析 [J]. *天津药学*, 2017, 29(2): 25-29.
- [3] Smith T J, Temin S, Alesi E R, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the

integration of palliative care into standard oncology care [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8): 880-887.

- [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] Loprinzi C L, Reeves B N, Dakhil S R, et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1 [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(11): 1472-1478.
- [6] Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 174.
- [7] Zhao Y, Mu X, Du G. Microtubule-stabilizing agents: New drug discovery and cancer therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 162: 134-143.
- [8] McDonald E S, Windebank A J. Cisplatin-induced apoptosis of DRG neurons involves bax redistribution and cytochrome c release but not fas receptor signaling [J]. *Neurobiol Dis*, 2002, 9(2): 220-233.
- [9] Valko M, Morris H, Cronin M T. Metals, toxicity and oxidative stress [J]. *Curr Med Chem*, 2005, 12(10): 1161-1208.
- [10] Zheng H, Xiao W H, Bennett G J. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy [J]. *Exp Neurol*, 2011, 232(2): 154-161.
- [11] Griffiths L A, Flatters S J. Pharmacological modulation of the mitochondrial electron transport chain in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy [J]. *J Pain*, 2015, 16(10): 981-94.
- [12] Dasari S, and Tchounwou P B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 364-378.
- [13] Deuis J R, Zimmermann K, Romanovsky A A, et al. An animal model of oxaliplatin-induced cold allodynia reveals a crucial role for Nav1.6 in peripheral pain pathways [J]. *Pain*, 2013, 154(9): 1749-1757.
- [14] Duggett N A, Griffiths L A, McKenna O E, et al. Oxidative stress in the development, maintenance and resolution of paclitaxel-induced painful neuropathy [J]. *Neuroscience*, 2016, 333: 13-26.
- [15] Flatters S J, Bennett G J. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction [J]. *Pain*, 2006, 122(3): 245-257.
- [16] Dorr R T. Pharmacology of the taxanes [J]. *Pharmacotherapy*,

- 1997, 17(5 Pt 2): 96S-104S.
- [17] Fernandes R, Mazzarello S, Hutton B, *et al.* Taxane acute pain syndrome (TAPS) in patients receiving taxane-based chemotherapy for breast cancer-a systematic review [J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(8): 3633-3650.
- [18] Carozzi V A, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 596: 90-107.
- [19] Lavoie Smith E M, Li L, Chiang C, *et al.* Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2015, 20(1): 37-46.
- [20] Boyette Davis J, Dougherty P M. Protection against oxaliplatin induced mechanical hyperalgesia and intraepidermal nerve fiber loss by minocycline [J]. *Exp Neurol*, 2011, 229(2): 353-357.
- [21] Thompson S W, Davis L E, Kornfeld M, *et al.* Cisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiologic, morphologic, and toxicologic studies [J]. *Cancer*, 1984, 54(7): 1269-1275.
- [22] Boehmerle W, Huehnchen P, Peruzzaro S, *et al.* Electrophysiological, behavioral and histological characterization of paclitaxel, cisplatin, vincristine and bortezomib-induced neuropathy in C57Bl/6 mice [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6370.
- [23] Lapointe N E, Morfini G, Brady S T, *et al.* Effects of eribulin, vincristine, paclitaxel and ixabepilone on fast axonal transport and kinesin-1 driven microtubule gliding: implications for chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Neurotoxicology*, 2013, 37(4): 231-239.
- [24] Burotto M, Edgerly M, Velarde M, *et al.* A phase II multi-center study of bevacizumab in combination with ixabepilone in subjects with advanced renal cell carcinoma [J]. *Oncologist*, 2017, 22(8): 888-e84.
- [25] Sittl R, Lampert A, Huth T, *et al.* Anticancer drug oxaliplatin induces acute coolingaggravated neuropathy via sodium channel subtype Na(V)1.6-resurgent and persistent current [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(7): 6704-6709.
- [26] Juliette D, Vanessa P, Anne P, *et al.* Oxaliplatin-induced cold hypersensitivity is due to remodeling of ion channel expression in nociceptors [J]. *EMBO Mol Med*, 2011, 3(5): 266-278.
- [27] Robinson C R, Zhang H, Dougherty P M. Astrocytes, but not microglia, are activated in oxaliplatin and bortezomib-induced peripheral neuropathy in the rat [J]. *Neuroscience*, 2014, 274: 308-317.
- [28] de Oliveira M B, Fookalves V L, Aip E, *et al.* Anti-myeloma effects of ruxolitinib combined with bortezomib and lenalidomide: a rationale for JAK/STAT pathway inhibition in myeloma patients [J]. *Cancer Lett*, 2017, 403: 206-215.
- [29] Makker P G, Duffy S S, Lees J G, *et al.* Characterisation of immune and neuroinflammatory changes associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170814.
- [30] Mannelli LDC, Pacini A, Micheli L, *et al.* Glial role in oxaliplatin-induced neuropathic pain [J]. *Exp Neurol*, 2014, 261: 22-33.
- [31] 李大鹏,于世英. 长春新碱致神经病理性疼痛模型中胶质细胞及 IL-1 β 、GDNF 表达的变 [J]. *肿瘤防治研究*, 2007, 34(2): 93-95.
- [32] Giannini F, Volpi N, Rossi S, *et al.* Thalidomide-induced neuropathy: a ganglionopathy [J]. *Neurology*, 2003, 60(5): 877-878.
- [33] Bkl D, de Souza S M, Costa-Lima C, *et al.* Thalidomide for the treatment of gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia in a patient with Glanzmann's thrombasthenia [J]. *Hematol Rep*, 2017, 9(2): 6961.