

新型抗肿瘤药物的神经毒性研究进展

仇静茹, 林志, 霍桂桃, 李双星, 杨艳伟, 张 颀, 耿兴超*, 屈 哲*

中国食品药品检定研究院安全评价研究所, 药物非临床安全评价研究北京市重点实验室, 北京 100176

摘 要: 神经毒性是传统抗肿瘤药物常见的不良反应, 包括中枢神经系统毒性和外周神经系统毒性, 所引起的神经病变可导致患者依从性下降, 影响预后, 降低患者生活质量。近年来, 靶向治疗、免疫治疗、代谢治疗、基因治疗等相关的多种新型抗肿瘤治疗产品不断获批上市, 随之也出现了神经系统不良反应的报道, 如细胞治疗产品引起的免疫效应细胞相关神经毒性综合征、基因治疗产品引起的病毒载体相关神经毒性。总结了抗肿瘤药物神经毒性评估的一般原则, 对各类新型抗肿瘤药物的神经毒性临床表现、毒性机制和治疗措施进行综述, 为抗肿瘤药物的神经毒性研究、临床及临床前安全性评价提供参考和依据。

关键词: 抗肿瘤药物; 神经毒性; 嵌合抗原受体-T 细胞; 抗体偶联药物; 神经病变

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)01-0243-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.01.023

Research progress of neurotoxicity of new anti-tumor drugs

QIU Jingru, LIN Zhi, HUO Guitao, LI Shuangxing, YANG Yanwei, ZHANG Di, GENG Xingchao, QU Zhe

Beijing Key Laboratory for Safety Evaluation of Drugs, Institute for Safety Evaluation, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China

Abstract: Neurotoxicity is a common adverse reaction of traditional anti-tumor drugs, including central nervous system toxicity and peripheral nervous system toxicity, and the neuropathy caused by it can lead to a decrease patient compliance, affect prognosis, and reduce patients' quality of life. In recent years, a variety of new anti-tumor therapy products related to targeted therapy, immunotherapy, metabolic therapy, and gene therapy have been approved, followed by reports of adverse neurological reactions, such as immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome caused by cell therapy products and viral vector-associated neurotoxicity caused by gene therapy products. This paper summarizes the general principles for evaluating the neurotoxicity of antitumor drugs, and reviews the clinical manifestations, toxicity mechanisms, and therapeutic measures of neurotoxicity associated with various new anti-tumor drugs. It aims to provide providing a reference and basis for neurotoxicity research, clinical and preclinical safety evaluation of anti-tumor drugs.

Key words: anti-tumor drugs; neurotoxicity; CAR-T; ADC; neuropathy

近年来, 肿瘤诊疗技术快速发展, 靶向治疗、免疫治疗、代谢治疗、基因治疗等肿瘤治疗产品不断获批上市。抗肿瘤新疗法为患者提供了更加个体化的治疗方案, 具有更好的临床疗效, 但嵌合抗原受体-T 细胞 (CAR-T) 药物、抗体偶联药物 (ADC) 等多种抗肿瘤新药被报道具有神经系统不良反应, 可导致中枢和周围神经系统损伤, 神经毒性作为抗

肿瘤药物主要的剂量限制性副作用, 依然是抗肿瘤新药研究及临床转化的一大障碍。传统化疗药物主要诱发周围神经病变, 其神经毒性不但与其原有细胞毒性有关, 也涉及轴突损伤、神经炎症、氧化应激等多个过程^[1]。细胞治疗药物、基因治疗药物、抗体类治疗药物等新型抗肿瘤药物除了可能导致周围神经病变外, 还可能引起其他类型的神经系统

收稿日期: 2024-07-31

基金项目: 国家重点研发计划 (2024YFA1107302)

作者简介: 仇静茹 (2001—), 硕士研究生, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: qjr0727@163.com

*通信作者: 屈 哲 (1982—), 女, 研究员, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: quzhe@nifdc.org.cn

耿兴超 (1978—), 男, 研究员, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: gengxch@nifdc.org.cn

问题。一些新型抗肿瘤疗法通过激活机体免疫发挥治疗作用,部分被激活的免疫细胞和细胞因子能够更好地穿过血脑屏障,增加中枢神经毒性风险;癌症治疗也可能通过多种机制引起继发性中枢神经系统损伤,如药物治疗引起的免疫抑制可导致脑膜炎、多瘤病毒重激活^[2]。此外,传统化疗药物与新型抗肿瘤药物的治疗措施也有所不同。本文就抗肿瘤药物神经毒性评估及新型抗肿瘤药物神经毒性临床表现、毒性机制、治疗措施的研究进展进行总结分析,为临床新型抗肿瘤药物的安全使用提供参考。

1 抗肿瘤药物神经毒性评估的一般原则

1.1 临床评估

神经毒性是抗肿瘤药物常见的不良反应之一,及早识别治疗相关的神经毒性,可及时改善神经系统症状,避免永久性神经损伤和非必要的治疗终止。抗肿瘤药物的神经毒性评估是一种排除性诊断^[2],确定神经毒性是否由癌症治疗引起,首先要了解药物治疗和毒性作用之间是否存在时间关系,排除与癌症转移以及其他神经系统疾病相关的神经症状,核磁共振成像和腰椎穿刺脑脊液检查有助于排除其他原因来评估可能与治疗相关的神经毒性。以传统化疗药物为例,确定患者是否患有化疗诱发的周围神经病变(CIPN),就必须对所使用的药物、累积剂量以及神经病变症状的临床特征和时间过程进行分析,患者通常在治疗 2 个月左右开始出现 CIPN,大多数 CIPN 具剂量相关性,但也存在药物特异性,如紫杉醇和奥沙利铂具急性神经毒性,顺铂停药后会出现神经病变的恶化^[3]。结合化疗药物的应用背景和临床症状,CIPN 可以被明确诊断,但应注意与其他因素导致的周围神经病变相区别,目前 CIPN 的临床评估常用 EORTC-QLQ-CIPN20 评分量表和 NCI-CTCAE 分级量表,对于合并疼痛、抑郁情绪等症状的患者,建议进行多维度评估^[4]。

1.2 临床前评估

临床前药物神经毒性评估主要通过体外模型和体内模型实现,对药物或候选化合物进行潜在的神经毒物的早期、高通量筛选,研究药物对神经系统的作用及作用机制。目前常见的体外模型包括神经细胞系(SH-SY5Y、PC12、CG4 等)、原代神经细胞、神经干细胞、再聚集脑细胞、类脑器官和器官芯片,体内模型包括哺乳动物(以啮齿类动物为主)和非哺乳动物(线虫、斑马鱼、果蝇等)^[5]。

目前关于神经毒性临床前评价的标准较少,经济合作与发展组织(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)和美国环境保护署(U.S.Environmental Protection Agency, EPA)对啮齿类动物的神经毒性评价作了详细的规定,概述了神经毒性研究中需要评估的主要终点,包括 5 个方面,即结构或神经病理学、神经生理学、神经化学、神经行为和神经发育^[6-7]。

2 细胞治疗药物神经毒性

2.1 免疫细胞治疗药物

过继细胞疗法是近年来肿瘤治疗的研究热点,包括 CAR-T 疗法、T 细胞受体-T 细胞(TCR-T)疗法和肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疗法等。细胞因子释放综合征(CRS)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)和脱靶效应是其常见的不良反应^[8]。

ICANS 通常在 CRS 之后发生,可表现出多种神经系统症状,初期症状为震颤、书写障碍、表达性失语、失用、注意力障碍等,其中表达性失语为特征性症状,随着病程发展,患者可能会出现癫痫发作,极少数患者出现弥漫性脑水肿^[9]。据统计,接受 CAR-T 治疗的患者中有 20%~60%会出现 ICANS,其中 12%~30%的患者表现出严重症状(≥ 3 级)^[10]。年龄较大、骨髓系统疾病、神经系统疾病、CRS、肿瘤负荷大、给药剂量过大等因素会增加 ICANS 的发生^[11]。

ICANS 的发生机制尚未完全阐明,可能与脑血管内皮活化、血脑屏障受损、CAR-T 细胞和细胞因子进入中枢神经系统有关。Santomasso 等^[12]在发生严重 ICANS 的患者体内观察到血管生成素(Ang) II/Ang I 值较高,提示 ICANS 与脑血管内皮活化密切相关。Ang II/Ang I 值增大可导致内皮通透性增加,多种免疫细胞和细胞因子进入血脑屏障,加剧炎症反应,引起神经炎症,并进一步破坏血脑屏障完整性。Juliane 等^[13]研究发现,在 CAR-T 治疗诱导神经毒性的过程中,星形胶质细胞受损,脑脊液中白细胞、蛋白质、 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL)-6、IL-10 和颗粒酶 B(GzB)水平增加,CAR-T 治疗可能通过全身性炎症引起星形胶质细胞损伤,进而对大脑产生不利影响。1 项包括 21 名接受 CD19 CAR-T 治疗的 B 细胞急性淋巴细胞白血病患者 I 期临床研究报告称,与未出现神经毒性的患者相比,出现神经毒性的患者脑脊液 CD19 CAR-T 细胞浓度更高,可能是患者出现神经毒性的原因之一^[14]。

2.2 神经干细胞 (NSCs) 治疗药物

NSCs 是存在于中枢神经系统中的一类具分化潜能的细胞,具有肿瘤趋向性及良好的组织穿透能力,经基因工程改造后可作为药物递送系统将多种活性成分递送至病灶部位,既可以用于治疗原发性中枢神经系统恶性肿瘤,也可用于外周系统肿瘤发生的颅内转移的治疗^[15]。现有临床前和临床研究数据表明,基于工程化 NSCs 的药物递送系统未见显著性神经毒性,临床试验中患者出现的神经系统不良反应主要与给药过程产生的损伤及所负载药物的神经毒性有关。

1 项关于 NSC-CRAd-S-pk7(一种由 NSCs 递送的工程化溶瘤腺病毒)治疗恶性胶质瘤的临床研究显示,NSCs 作为一种药物递送系统用于肿瘤治疗是安全有效的,但接受药物治疗的患者依然出现了神经系统不良反应,包括硬膜下积液及注射失误引起的病毒性脑膜炎^[16]。CD-NSCs 是一种改造后的 NSCs 细胞系,可稳定表达胞嘧啶脱氨酶(CD),将原药 5-氟胞嘧啶转化为 5-氟尿嘧啶,在 CD-NSCs 重复给药的临床试验中,部分接受治疗的恶性胶质瘤患者出现药物相关的 2/3 级毒性反应,其中包括脑脓肿和疲劳^[17]。值得注意的是,NSCs 治疗产品的给药过程常涉及到开颅手术,应注意预防因手术感染引起的神经系统病变。

3 基因治疗药物神经毒性

随着 RNA 干扰、CRISPR 技术及 mRNA 核苷酸碱基修饰等新理论和新技术的出现,基因治疗技术体系不断拓展,除早期的基因替代治疗外,目前还涵盖了基因编辑治疗、经基因修饰的细胞治疗、RNA 治疗和溶瘤病毒治疗等^[18]。基因治疗对肿瘤的针对性和杀伤性更强,不良反应较小,但仍无法避免神经毒性,对患者的药物耐受和预后有一定影响。

近年来,多个肿瘤基因治疗新药获批用于癌症治疗。ARO-HIF2 是一种 siRNA 药物,可用于治疗转移性透明细胞肾细胞癌,在临床研究中,23.1%的受试者出现了与 ARO-HIF2 相关的神经毒性症状,包括周围神经病、慢性炎症性脱髓鞘多发性神经病和格林-巴利综合征,严重程度较高(≥ 3 级)^[19]。Delytact 是经改造后的第 3 代重组 1 型单纯疱疹病毒(HSV-1)产品,不良反应以发热、恶心、呕吐为主,尽管患者在接受治疗过程中会出现一些神经毒性症状,但严重程度和发生率较低,通常表现为癫

痫发作、脑水肿、运动及感觉神经病变、头痛等^[20]。

基因疗法引发神经毒性的机制尚未完全明确,可能涉及以下几个方面:(1)载体相关毒性。基因治疗通常依赖病毒载体(如溶瘤病毒、腺相关病毒、逆转录病毒)将治疗基因递送到目标细胞,某些病毒载体可能对神经系统具有直接毒性,或者触发免疫反应导致神经炎症,从而影响神经功能。例如,腺相关病毒可引起神经炎症和神经元缺失,并可能扩展到脊髓背侧柱,导致患者出现神经痛等症状^[21]。HSV-1 是常见的溶瘤病毒载体,野生型 HSV-1 具有显著的神经毒性副作用,可引起病毒性脑炎,降低患者生存率^[22]。(2)脱靶效应相关毒性。某些基因疗法使用的载体可能会将治疗基因递送到非目标组织,导致治疗基因在神经系统中意外表达,可能会导致细胞功能障碍或死亡,引起神经毒性。ARO-HIF2 的临床研究数据显示,基质细胞中 ARO-HIF2 水平较高,表明除肿瘤细胞外的其他细胞也会吸收 ARO-HIF2,其神经毒性可能是脱靶效应导致^[19]。(3)免疫相关毒性。基因治疗可能激活免疫系统,导致炎症反应,影响神经系统。Benjamin 等^[23]评估了 LOAd703(一种基于溶瘤病毒的免疫刺激基因治疗)联合化疗治疗晚期胰腺导管恶性腺瘤的安全性和可行性,在 16 名接受治疗后 T 细胞检测的患者中,94%出现 CD8⁺效应记忆细胞和腺病毒特异性 T 细胞的比例增加。

4 抗体类药物神经毒性

神经毒性是抗肿瘤抗体药物常见的不良反应之一,不同类抗体药物神经毒性的发生率、严重程度和临床症状不同,减量或停药后通常有所缓解,对于本身有神经系统疾病或神经系统损伤的患者来说,神经毒性的发生率和严重程度更高^[24]。

4.1 单克隆抗体

单克隆抗体仅针对一种特定抗原表位,具有特异性高、亲和力强、血清半衰期长等优点,在肿瘤治疗领域应用广泛,目前已有多个药物获批上市。研究表明,单克隆抗体药物(尤其是靶向肿瘤坏死因子及其受体的单克隆抗体)可引起多发性硬化、视神经炎、外周脱髓鞘神经病等神经系统疾病^[25]。1 项针对帕博利珠单抗的 II 期临床研究显示,接受治疗的患者出现了一些神经毒性症状,关节痛、疲惫、无力等发生率大于 10%,其中疲惫是最常见的 3~4 级治疗相关不良反应^[26]。研究表明,CD20 抗体(利妥昔单抗、替伊莫单抗、奥法木单抗等)引

起的神经系统不良反应包括头痛、神经系统病变、脑病、痴呆、中枢神经系统出血、卒中等,与其他药物联用会增加神经毒性风险;CD30 抗体(本妥昔单抗)引起的神经系统不良反应包括神经病变、头痛和肌痛/肌病,偶见脑病,3~4 级神经病变的发生率为 11%,其他严重的神经毒性较少见;CD52 抗体(阿仑单抗)神经系统不良反应发生率较低,主要为外周神经病变、脊髓炎、视神经炎、格林-巴利综合征、运动障碍等^[24]。

单克隆抗体类药物的神经毒性机制有待进一步研究,不同类抗体的神经毒性机制存在差异。某些单克隆抗体可能会与神经细胞的受体或蛋白质直接相互作用,导致神经细胞功能障碍或凋亡。例如,接受本妥昔单抗治疗后,约半数以上患者会出现神经病变,这可能与该抗体与微管蛋白酶结合有关^[27]。此外,单克隆抗体的使用可能会引起免疫系统激活,诱导针对神经组织的自身免疫反应,例如 CTL4 单抗可诱导垂体自身抗体的产生,从而导致垂体功能减退,此外,它还能激活补体依赖的细胞毒性作用(CDC)和抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)^[28]。

4.2 双特异性抗体(BsAb)

BsAb 可同时结合 2 种抗原或同一种抗原的 2 个不同表位,具备更加优势的生物学效应。目前有许多 BsAb 药物正在临床试验阶段,BsAb 药物的开发由于剂量限制性神经毒性而面临重大挑战^[29]。倍利妥是抗 CD3 和 CD19 的双特异性 T 细胞抗体(BiTE),Kantarjian 等^[30]使用倍利妥治疗晚期急性淋巴细胞白血病,研究数据显示,9.4%的患者出现神经系统不良反应,3 级或 3 级以上神经系统不良事件的发生率与化疗相似,因神经系统不良反应中断治疗的患者比例为 4%。1 项关于 AMG 420(一种抗 B 细胞成熟抗原的 BiTE)的临床研究结果显示,与倍利妥相比,AMG 420 的神经毒性发生率相对较低,而且没有中枢神经系统毒性,停药后可缓解,但在每天 800 μg 的剂量下,神经毒性仍为 AMG 420 的剂量限制性毒性之一,患者出现严重的 3 级多发性神经病^[31]。特立妥单抗也是一种 BiTE,其临床研究报告显示,14.5%的患者出现神经系统不良反应,包括头痛、癫痫发作、ICANs 等,研究人员指出,神经毒性是特立妥单抗常见的不良反应,但临床症状通常严重程度较低且可逆^[32]。BiTE 的神经毒性作用机制尚未完全阐明,T 细胞介导的 B 细

胞激活和细胞因子释放破坏了血脑屏障可能是影响因素之一^[33]。

4.3 免疫检查点抑制剂(ICIs)

ICIs 可通过增强内源性免疫反应破坏肿瘤细胞,发挥肿瘤治疗作用。据报道,在接受 ICIs 治疗的各年龄组患者中,神经系统免疫相关不良事件(n-irAE)的发生率为 8%,大多数 n-irAE 症状轻微,但严重的 n-irAE 可致残或致死^[34]。ICIs 引起的 n-irAEs 可影响中枢和外周神经系统,主要表现为脑膜炎、脑炎、血管炎、脱髓鞘性神经病、多发性神经病、肌炎、神经肌接头紊乱^[35]。

ICIs 的神经毒性机制尚未完全阐明,目前已提出几种潜在机制。首先,ICIs 可阻断调节性 T 细胞(Tregs),导致 Tregs 减少,效应细胞增殖并激活,打破机体免疫平衡^[36],其引起的神经毒性症状在自身患有免疫系统疾病的患者中尤为明显^[37]。其次,基于对肿瘤细胞和正常细胞共有抗原的交叉反应也可能是诱导神经毒性的机制之一。ICIs 可通过针对神经细胞和肿瘤细胞共有抗原的交叉反应性诱导免疫反应,促进免疫介导的副肿瘤神经系统综合征(PNS)^[38]。此外,研究者们也提出了其他可能的机制,包括表位扩散、既往感染、微生物组改变以及对表达免疫检查点的细胞系的直接细胞毒性^[39]。

4.4 ADC

ADC 是通过连接子将细胞毒类药物与单克隆抗体进行连接的新型靶向药物。ADC 的神经毒性呈剂量相关性,与化疗药物(如顺铂、长春新碱、紫杉醇等)相似,常引起周围神经病变,严重程度多为 1~2 级,主要临床表现为感觉、运动和自主神经功能异常,包括四肢麻木、刺痛、触觉异常、自发性灼烧样/放射性/电击样疼痛、痛觉异常、肢体远端无力、精细运动受损等^[40]。8 种最常见的 ADC 相关神经系统不良反应为周围神经病变、脑出血、周围感觉神经病、多发性神经病、脑病、进行性多灶性白质脑病、味觉障碍和吉兰-巴雷综合征^[41]。在靶向 CDH6 的 ADC 治疗晚期实体瘤的 I 期临床研究中,一名患者癫痫发作,另一名患者出现失语症和脑病^[42]。在接受 MLN2704(一种前列腺特异性膜抗体 ADC)治疗的 63 名前列腺癌的患者中,71%的患者出现周围神经病变^[43]。

ADC 诱发神经毒性的作用机制与小分子药物的细胞毒性作用密切相关。研究表明,与 ADC 相关的神经毒性是由细胞毒性有效载荷引起的,与

“非肿瘤细胞的靶抗原特异性摄入（靶向相关性）”“非肿瘤细胞的脱靶作用（脱靶相关性）”和“非肿瘤细胞的非靶抗原摄入”3 个方面有关^[41-44]。一方面，ADC 靶向的抗原通常在正常组织细胞中也有表达，导致细胞毒性药物被正常细胞摄取并引起靶向相关性不良反应；另一方面，由于 ADC 连接子的不稳定性或其他因素，细胞毒药物提前释放，引起脱靶相关性不良反应；此外，某些非肿瘤细胞表面存在与 ADC 药物抗体 Fc 段结合的受体，介导药物进入非肿瘤细胞，引起不良反应^[40]。

5 抗肿瘤药物神经毒性治疗措施

抗肿瘤药物所引起的神经病变通常呈现剂量依赖性，一旦出现神经系统症状，应当及时减少剂量或停药，同时给予相应药物缓解症状。多数神经症状可在停药后减弱或消失，如果药物浓度较高、治疗时间过长，也可能引起不可逆性病变^[45]。

对于传统铂类化疗药，应用钠通道阻滞药物卡马西平、加巴喷丁等药物能够降低患者神经毒性症状的发生率，应用维生素 B1、维生素 C 等可以改善患者中毒症状^[46]。针对新型抗肿瘤药物引起的特殊类型神经系统毒性，需要采用更为个性化的管理方法，比如使用免疫抑制剂治疗由 ICIs 引发的自身免疫反应。Xiao 等^[47]提出，临床上可通过优化给药方式和剂量、优化 CAR 结构来降低 CAR-T 毒性，减少不良反应的发生。此外，出现 ICANS 症状的患者可根据严重程度采用不同药物治疗：1 级 ICANS 患者可通过氟哌啶醇或劳拉西泮改善症状；2 级 ICANS 患者，尤其是 IL-6 抗体治疗无效的患者，可使用地塞米松或甲基强的松龙；3 级及以上 ICANS 患者应转入重症监护室；并发 CRS 的患者可使用托西珠单抗和 IL-6 抗体^[48]。单克隆抗体药物出现神经毒性症状后应当及时减少药物剂量或停药，同时给予药物治疗，如果毒性为轻度至中度，可口服皮质类固醇；如果毒性较严重，可 iv 皮质类固醇^[49]。对于特立妥单抗引起的不同神经毒性症状，可给予托西珠单抗、地塞米松、左乙拉西坦和加巴喷丁等药物治疗^[32]。n-irAEs 引起的神经毒性疾病的治疗方法为停用 ICIs 并使用皮质类固醇，在皮质类固醇耐药的情况下，可考虑 iv 免疫球蛋白、血浆置换以及使用利妥昔单抗、阿替利珠单抗等药物^[35]。使用 ADC 治疗肿瘤的过程中出现神经毒性症状时，可通过神经毒性问卷评估患者严重程度，根据分级确定个性化护理方案，1~2 级通常无需调

整剂量，3 级及以上需要降低剂量、延长用药间隔或终止治疗，必要时可使用 B 族维生素、叶酸、烟酰胺、度洛西汀等神经营养药物^[40]。

6 结语与展望

随着肿瘤学和相关学科的深入研究，多种抗肿瘤新疗法不断出现，纳米制剂、鞘内注射药物等新疗法的潜在神经毒性风险成为研究热点。为了全面应对这一挑战，研究者们从多个角度进行深入研究，包括神经毒性机制、加强监管和评估、调整治疗措施等。不同种类药物引起的神经毒性症状和机制也不同，常见机制包括载体或有效荷载相关性、免疫激活介导的自身免疫性反应和炎症反应、脱靶效应及血脑屏障受损等。在临床前新药安全性评价阶段，可采用体内外实验研究各类新型抗肿瘤候选药物的潜在神经毒性及作用机制，进而帮助识别和量化潜在的神经毒性风险，评估候选药物的安全性，为制定初期临床试验的试验方案、给药剂量、患者监测计划以及风险缓解策略提供参考。对临床上接受抗肿瘤药物治疗的患者，在提高疗效的同时要避免药物治疗造成的不可逆性神经损伤^[3]。对于出现神经毒性的患者，要及时停药或减少给药剂量，并给予相应药物治疗，以避免更为严重的神经系统损伤。

总之，近年来新型抗肿瘤药物研发快、创新品种多，已发现或潜在的神经毒性不良反应成为影响药物获批的重要因素之一，因此，需要研发企业、监管部门对其展开全面且深入的研究和监测。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1451.
- [2] Santomasso B D. Anticancer drugs and the nervous system [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26(3): 732-764.
- [3] Staff N P, Grisold A, Grisold W, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review [J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(6): 772-781.
- [4] 霍介格. 化疗药物导致的周围神经病变中西医结合防治专家共识 [J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2023, 15(6): 521-530.
- Huo J G. Expert consensus on the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy by integrated Chinese and western medicine [J]. *Chin J Surg Oncol*, 2023, 15(6): 521-530.

- [5] 奚琳, 卞星辰, 吴俊珍, 等. 药物神经毒性的评价模型及应用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 32(11): 865-873.
Xi L, Bian X C, Wu J Z, et al. The evaluation models of drug neurotoxicity and its applications [J]. Chin J Clin Pharm, 2023, 32(11): 865-873.
- [6] Boyes W K, Dourson M L, Patterson J, et al. EPA's neurotoxicity risk assessment guidelines [J]. Fundam Appl Toxicol, 1997, 40(2): 175-184.
- [7] Oecd. *Guidance Document for Neurotoxicity Testing* [M]. Paris: Organisation for Economic Co-Operation and Development, 2004.
- [8] Miao L L, Zhang Z C, Ren Z J, et al. Reactions related to CAR-T cell therapy [J]. Front Immunol, 2021, 12: 663201.
- [9] Kennedy L B, Salama A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(2): 86-104.
- [10] Rees J H, KRÖGER N, Gribben J, et al. *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook: Management of Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)* [M]. Cham City: Springer Cham, 2022.
- [11] Grant S J, Grimshaw A A, Silberstein J, et al. Clinical presentation, risk factors, and outcomes of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome following chimeric antigen receptor T cell therapy: A systematic review [J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28(6): 294-302.
- [12] Santomasso B D, Park J H, Salloum D, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with CAR T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer Discov, 2018, 8(8): 958-971.
- [13] Gust J, Finney O C, Li D, et al. Glial injury in neurotoxicity after pediatric CD19-directed chimeric antigen receptor T cell therapy [J]. Ann Neurol, 2019, 86(1): 42-54.
- [14] Benjamin R, Graham C, Yallop D, et al. Genome-edited, donor-derived allogeneic anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in paediatric and adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: Results of two phase 1 studies [J]. Lancet, 2020, 396(10266): 1885-1894.
- [15] 刘伟华, 赵宇, 刘仲凤, 等. 神经干细胞生物制剂治疗中枢神经系统恶性肿瘤的研究进展 [J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2022, 12(1): 59-62.
Liu W H, Zhao Y, Liu Z F, et al. Research progress in neural stem cell-based therapeutic biologics against central nervous system malignancies [J]. Chin J Cell Stem Cell Electron Ed, 2022, 12(1): 59-62.
- [16] Fares J, Ahmed A U, Ulasov I V, et al. Neural stem cell delivery of an oncolytic adenovirus in newly diagnosed malignant glioma: A first-in-human, phase 1, dose-escalation trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(8): 1103-1114.
- [17] Portnow J, Badie B, Suzette Blanchard M, et al. Feasibility of intracerebrally administering multiple doses of genetically modified neural stem cells to locally produce chemotherapy in glioma patients [J]. Cancer Gene Ther, 2021, 28(3/4): 294-306.
- [18] 杨若南, 徐萍, 王玥, 等. 2023 年基因治疗发展态势分析 [J]. 生命科学, 2024, 36(1): 111-121.
Yang R N, Xu P, Wang Y, et al. The development of gene therapy in 2023 [J]. Chin Bull Life Sci, 2024, 36(1): 111-121.
- [19] Brugarolas J, Obara G, Beckermann K E, et al. A first-in-human phase 1 study of a tumor-directed RNA-interference drug against HIF2 α in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(11): 2402-2411.
- [20] Todo T, Ito H, Ino Y, et al. Intratumoral oncolytic herpes virus G47 Δ for residual or recurrent glioblastoma: A phase 2 trial [J]. Nat Med, 2022, 28(8): 1630-1639.
- [21] Wang J H, Gessler D J, Zhan W, et al. Adeno-associated virus as a delivery vector for gene therapy of human diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 78.
- [22] Koch M S, Lawler S E, Chiocca E A. HSV-1 oncolytic viruses from bench to bedside: An overview of current clinical trials [J]. Cancers, 2020, 12(12): 3514.
- [23] Musher B L, Rowinsky E K, Smaglo B G, et al. LOAd703, an oncolytic virus-based immunostimulatory gene therapy, combined with chemotherapy for unresectable or metastatic pancreatic cancer (LOKON001): Results from arm 1 of a non-randomised, single-centre, phase 1/2 study [J]. Lancet Oncol, 2024, 25(4): 488-500.
- [24] Horta E, Bongiorno C, Ezzeddine M, et al. Neurotoxicity of antibodies in cancer therapy: A review [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 188: 105566.
- [25] Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M, et al. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders [J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(3): 165-172.
- [26] Le D T, Kim T W, van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164 [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(1): 11-19.
- [27] Sawaguchi Y, Ueno S, Nishiyama Y, et al. Establishment of a novel in vitro model for predicting incidence and severity of microtubule-targeting agent-induced peripheral neuropathy [J]. Anticancer Res, 2015, 35(12): 6431-6437.
- [28] Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: Clinical presentation, treatment, and biologic insights [J]. Pituitary, 2016, 19(1): 82-92.

- [29] Goldsmith S R, Streeter S, Covut F. Bispecific antibodies for the treatment of multiple myeloma [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2022, 17(6): 286-297.
- [30] Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 836-847.
- [31] Topp M S, Duell J, Zugmaier G, et al. Anti-B-cell maturation antigen BiTE molecule AMG 420 induces responses in multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(8): 775-783.
- [32] Moreau P, Garfall A L, van de Donk N W C J, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(6): 495-505.
- [33] Ribera J M, Ferrer A, Ribera J, et al. Profile of blinatumomab and its potential in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 1567-1574.
- [34] Pepys J, Stoff R, Ramon-Gonen R, et al. Incidence and outcome of neurologic immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in patients with melanoma [J]. *Neurology*, 2023, 101(24): e2472-e2482.
- [35] Guidon A C, Burton L B, Chwalisz B K, et al. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002890.
- [36] Vilariño N, Bruna J, Kalofonou F, et al. Immune-driven pathogenesis of neurotoxicity after exposure of cancer patients to immune checkpoint inhibitors [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5774.
- [37] Xie W H, Huang H, Xiao S Y, et al. Immune checkpoint inhibitors therapies in patients with cancer and preexisting autoimmune diseases: A meta-analysis of observational studies [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(12): 102687.
- [38] Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 535-548.
- [39] Villagrán-García M, Velasco R. Neurotoxicity and safety of the rechallenge of immune checkpoint inhibitors: A growing issue in neuro-oncology practice [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(4): 2339-2361.
- [40] 中国药学会医院药专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 抗体偶联药物安全性跨学科管理中国专家共识 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(1): 1-10, 60. Hospital Pharmacy Committee of Chinese Pharmaceutical Association, Tumor Clinical Chemotherapy Committee of China Anticancer Association. Interdisciplinary management of the safety associated with antibody-drug conjugates: Chinese expert consensus [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2023, 43(1): 1-10, 60.
- [41] Tang L L, Sun C C, Liu W S, et al. A pharmacovigilance study on antibody-drug conjugate (ADC)-related neurotoxicity based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1362484.
- [42] Schöffski P, Concin N, Suarez C, et al. A phase 1 study of a CDH6-targeting antibody-drug conjugate in patients with advanced solid tumors with evaluation of inflammatory and neurological adverse events [J]. *Oncol Res Treat*, 2021, 44(10): 547-556.
- [43] Milowsky M I, Galsky M D, Morris M J, et al. Phase 1/2 multiple ascending dose trial of the prostate-specific membrane antigen-targeted antibody drug conjugate MLN2704 in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Urol Oncol*, 2016, 34(12): 530.e15-530.530.e21.
- [44] Endo Y, Mohan N, Dokmanovic M, et al. Mechanisms contributing to ado-trastuzumab emtansine-induced toxicities: A gateway to better understanding of ADC-associated toxicities [J]. *Antib Ther*, 2021, 4(1): 55-59.
- [45] Pellacani C, Eleftheriou G. Neurotoxicity of antineoplastic drugs: Mechanisms, susceptibility, and neuroprotective strategies [J]. *Adv Med Sci*, 2020, 65(2): 265-285.
- [46] 夏开梅. 常见铂类抗肿瘤药物不良反应的比较与防治 [J]. *医学食疗与健康*, 2020, 18(14): 97, 100. Xia K M. Comparison and prevention of common adverse reactions of platinum antineoplastic drugs [J]. *Med Diet Health*, 2020, 18(14): 97, 100.
- [47] Xiao X Y, Huang S K, Chen S F, et al. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management strategies [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 367.
- [48] Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: A consensus report of the European myeloma network [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(6): e255-e269.
- [49] Champiat S, Lambotte O, Barreau E, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 559-574.

[责任编辑 刘东博]