

多发性骨髓瘤引起周围神经病变的评估新进展

谢熠¹ 陶怡¹ 施菊妹¹

[关键词] 多发性骨髓瘤;周围神经病变;硼替佐米;沙利度胺

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.05.017

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

The progress in assessment of peripheral neuropathy in multiple myeloma

Summary The incidence of peripheral neuropathy caused by multiple myeloma is increasing in recent years. In addition to primary diseases, chemotherapy drug is one of the important causes of the peripheral neuropathy, which is a challenge of treatment. Peripheral neuropathy includes sensory nerve, motor nerve and autonomic neuropathy, corresponding to clinical symptoms respectively. At present, there is no widely accepted diagnostic and treatment standard for peripheral neuropathy in multiple myeloma. And the severity of neuropathy can be evaluated and monitored according to varieties of assessments. Treatment mainly includes the use of supplements, analgesics and physical therapies. This review presents the progress in different assessments, pathogenesis, clinical presentation and treatment of peripheral neuropathy in multiple myeloma.

Key words multiple myeloma; peripheral neuropathy; bortezomib; thalidomide

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种常见的血液系统疾病,每年发病率大约为 5/10 万,据 2018 年最新统计,MM 约占所有新发恶性肿瘤的 1.8%,占血液系统恶性肿瘤的 10%。MM 是骨髓中的浆细胞恶性增殖导致单克隆免疫球蛋白及其片段(M 蛋白)分泌过多,引起相关器官或组织损伤的一种血液系统恶性肿瘤。周围神经病变(peripheral neuropathy, PN)是由于周围神经变性或损伤引起的神经损害,包括感觉神经、运动神经及自主神经病变,引起一系列临床症状,是 MM 重要的并发症之一^[1-3]。神经毒性可以持续影响患者的生活质量甚至危及生命,最终只能降低治疗剂量,延缓治疗甚至终止治疗。因此,正确评估 MM 患者 PN 损伤程度,有助于我们在治疗过程中及时调整治疗方案。本文主要讨论 MM 引起 PN 的不同评估标准的新进展,比较各种评估方法的优劣,并简要介绍其发病机制、临床表现及相关治疗。

1 发病机制

1.1 本身疾病引起

MM 患者发病时肿瘤压迫、M 蛋白及自身代谢异常是导致 PN 的重要因素,在初诊的骨髓瘤患者中,PN 的发生率为 1%~20%。目前 PN 的发病机制尚未明确,可能是由于 M 蛋白作用于神经髓鞘、淀粉样沉积、细胞因子调节能力损伤和肿瘤直接压迫神经根等原因导致了神经病变^[4]。

1.2 化疗药物诱导

现今,化疗药物所致的 PN 发生率正逐渐增

高,称为化疗药物诱导的周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity, CiPN)。目前应用较广泛的蛋白酶体抑制剂(如硼替佐米)和免疫调节药物(如沙利度胺)的主要不良反应之一就是引起 PN,通常与累积剂量相关^[5]。其中,硼替佐米诱导的周围神经病变(bortezomib-induced peripheral neuropathy, BiPN)发生率高达 80%,近年来成为研究热点。其病理机制包括硼替佐米对背根神经节的胞质产生毒性作用,引起代谢性改变;促进内质网中的钙离子释放从而诱导线粒体调节的细胞凋亡;抑制神经生长因子的转录以及遗传因素等。而沙利度胺诱导的周围神经病变(thalidomide-induced peripheral neuropathy, TiPN)在接受了 12 个月治疗之后的患者中发病率达 75%,发病机制尚不清楚,可能与以下原因有关:沙利度胺影响感觉神经和运动神经的轴突造成神经毒性,尤其是有髓鞘的长神经纤维;抗血管生成作用使毛细血管生成减少导致神经纤维缺血缺氧;肿瘤坏死因子 α 下调使神经细胞存活减少;某些基因突变等遗传因素^[6-8]。

2 临床表现

PN 由于周围神经损害或变性而出现一系列临床症状,包括影响到感觉神经、运动神经和自主神经。通常四肢的长神经纤维最先被累及,造成四肢末端神经病变,呈对称的手足袜套样分布。在化疗药物硼替佐米和沙利度胺治疗期间,会出现手指及足趾感觉迟钝、感觉异常和感觉过敏,如麻木、刺痛感等。硼替佐米常在休息时引起急剧的周围神经痛,与冷热变化有关,疼痛局限在足趾及足底,但同样会累及手指及手掌。严重的 BiPN 和 TiPN 会

¹ 同济大学附属第十人民医院血液科(上海,200072)
通信作者:陶怡, E-mail: smmu018@163.com

造成反射消失和本体感觉减退,使患者出现共济失调和步态紊乱。运动神经病变较少见,主要表现为肌肉抽搐、震颤及远端肌力减退。手足肌肉肌力减退会影响到精细的运动,譬如写字、转动钥匙、站立不稳。自主神经也会受到影响,自主神经病变会导致直立性低血压、心动过缓、性功能紊乱和便秘等^[1]。

3 诊断及评估标准

多发性骨髓瘤周围神经病变(MMPN)的诊断标准,目前根据 2015 年中国专家共识包括以下 3 个方面:①明确疾病史;②疾病诊断时或治疗中及之后出现相应的临床症状与体征;③以下神经系统检查的 4 个方面中任何一项或一项以上异常:感觉神经检查;运动神经检查;自主神经检查;神经传导速度检查(包括感觉神经和运动神经传导速度测定)有 1 项或 1 项以上减慢^[3]。对于 MM 患者来说,在诊断和治疗过程中评估 PN 是至关重要的。对于原先就存在 PN 的患者,化疗药物的使用可能

会加重 PN。在治疗过程中,评估 PN 可以及时调整化疗方案,避免周围神经发生进一步严重的损伤。以下是常用的 MMPN 评估标准。

3.1 NCI-CTCAE5.0

国际癌症组织共用毒性标准(The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE5.0)是美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)与美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)共同修订的最新版本,该标准主要是评价患者存在的不良反应,对出现在各个系统不良反应进行分级,包括不良反应对日常生活(activities of daily living, ADL)的影响(表 1)。NCI-CTCAE 还专门为周围神经痛分级,因硼替佐米易引起周围神经痛,故较常用于 BiPN 患者的评估。各个系统的不良反应大体上分为 4 级或 5 级,但为了方便分级,NCI-CTCAE 的评价结果较主观,缺少组织学表现的依据^[9]。

表 1 NCI-CTCAE5.0

不良反应	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
感觉神经病变	无症状	中度异常;限制日常家务活动	严重异常;影响自我照顾	致命性损害;需要紧急干预	—
运动神经病变	无症状;临床或诊断观察	中度异常;限制日常家务活动	严重异常;影响自我照顾	致命性损害;需要紧急干预	死亡
神经痛	轻度疼痛	中度疼痛;限制日常家务活动	严重疼痛;影响自我照顾	—	—

3.2 FACT/GOG-NTX

癌症治疗相关神经毒性评定工具表(FACT/GOG-NTX)是在 27 项通用条目基础上加上 11 条神经毒性分量表,评估神经毒性包括 4 方面的内容:感觉、运动、听力、功能紊乱。其能有效评估神经病变的严重程度和症状对生活质量的影响,被各个国家广泛应用。Cheng 等^[10]将中文版本的 FACT/GOG-NTX 和 EORTC QLQ-CIPN20 用于临床,证实了两者有效可靠且对症状变化较为敏感。

3.3 神经传导研究

神经传导研究(nerve conduction study, NCS)是用电生理学的方法来检测长神经纤维的病变情况,缺点是无法检测到小神经纤维病变。使用 NCS 检测方法能够明显看到轴突神经病变动作电位振幅下降,以及脱髓鞘神经病变传导速度减慢、远端 f 波潜伏期延长^[11]。NCS 可以用来确诊临床上疑似的 PN,也能够将 PN 与非神经系统病变区分开来。但这种检测方法会夸大在初诊的 MM 患者中周围神经的损伤程度。

3.4 神经病变评分表

神经病变评分表(the total neuropathy score,

TNS)被普遍认为是评价 CiPN 较好的评分标准,具有较强的灵敏度。它的缩减版 TNSr 和 TNSc 更加适用于临床(表 2),其不仅能评估 CiPN 的严重程度,还能监测评估 CiPN 的变化^[12]。Lakshman 等^[13]实验中发现 MM 患者治疗前后分别用 NCI-CTCAE4.0 与 TNSr 和 TNSc 来评估,前者在治疗后 PN 的分级没有明显变化,而后者有较大的程度变化。对于 MM 患者特别是那些具有基础神经病变的患者来说,记录他们 PN 的进展是至关重要的。TNSr 和 TNSc 相比于 NCI-CTCAE4.0 更敏感,能够更容易检测到 PN 的进展,并且用 TNSr 和 TNSc 来做评分标准可以较早调整化疗药物的使用剂量,减轻 PN 的进一步恶化。

3.5 EORTC QLQ-CIPN20

生活质量测定量表(EORTC QLQ-C30),是欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC)在 1993 年推出的关于生活质量核心问卷(Quality of Life Questionnaire-Core 30),其跨越了国家和文化间的差异,从各个方面对生活质量进行测评,被广泛应用于欧洲及中国等许多国家,用来评价癌症患

表 2 TNS

不良反应	0	1	2	3	4
感觉神经症状	无症状	症状限制在手指或脚趾	症状侵犯到踝关节或腕关节	症状侵犯到膝关节或肘关节	膝关节或肘关节以上有症状或有功能性损伤
运动神经症状	无症状	轻度活动困难	中度活动困难	需要协助才能活动	瘫痪
自主神经症状, n*	0	1	2	3	4 或 5
对针刺敏感度	正常	在手指或脚趾敏感度减退	在腕关节或踝关节敏感度减退	在肘关节或膝关节敏感度减退	在肘关节或膝关节以上敏感度减退
对震动敏感度	正常	在手指或脚趾敏感度减退	在腕关节或踝关节敏感度减退	在肘关节或膝关节敏感度减退	在肘关节或膝关节以上敏感度减退
肌力	正常	轻度减弱	中度减弱	重度减弱	瘫痪
深腱反射	正常	踝反射减退	踝反射消失	踝反射消失, 其他深腱反射减退	所有深腱反射消失
震动感(QST 检测), 超过正常百分比	正常~125%	126%~150%	151%~200%	201%~300%	>300%
腓肠神经 SAP, 低于正常百分比	正常~减少<5%	76%~95%	51%~75%	26%~50%	0~25%
腓总神经 CMAP, 低于正常百分比	正常~减少<5%	76%~95%	51%~75%	26%~50%	0~25%

n* : 包括晕厥、便秘、尿失禁、大便失禁、勃起功能障碍(仅男性); QST: quantitative sensory test, 定量感觉检查(正常 $2 \mu\text{m}$); SAP: amplitude of the sensory potential, 感觉神经动作电位幅度(正常 >math>6 \mu\text{V}</math>); CMAP: 复合运动神经动作电位幅度(正常 >math>2 \text{mV}</math>)。斜体属于 TNSc 的内容。

者的生活质量。EORTC QLQ-CIPN20 是在 EORTC QLQ-C30 的基础上, 针对 CiPN 所改造的问卷。评估包括感觉神经(9 项)、运动神经(8 项)、自主神经(3 项)共 20 项内容, 程度由轻到重分为 4 级并计算总分。对于评估监测使用化疗药物治疗的 MM 患者有重要的意义。Smith 等的最新研究在去除表中的 4 项条目(站立后眩晕、视物不清、勃起障碍、听力障碍)后, 16 项条目的评分表相较于 20 项条目的评分表更加简洁敏感, 且两者拥有内在一致性^[14-15]。

4 治疗

4.1 原发病的治疗

控制原发病是治疗 PN 的关键。化疗药物引起的 PN 通常与剂量相关, 一旦 PN 发生, 除了对症治疗, 还需要立即调整化疗药物或延长治疗期。BiPN 引起的神经损害是可逆的, 如发生 PN, 除了减少硼替佐米剂量, 也可以通过更改使用频率, 将每周 2 次更改为每周 1 次, 或将硼替佐米改为皮下埋置式给药来减少 PN 的发生率及程度。另外, 硼替佐米和地塞米松联合使用能够减少严重的神经病变发生^[16-17]。沙利度胺的剂量和治疗持续时间是导致 CiPN 的重要因素。不同于 BiPN, 目前的临床试验证明沙利度胺的治疗剂量累积到一定程度后, TiPN 基本上是不可逆的。所以当临床上出现

TiPN 的症状时, 需减少沙利度胺的剂量甚至停止使用。

4.2 对症治疗

建议患者通过锻炼和物理疗法辅助治疗, 比如平时穿宽松的衣物、温水足浴等。其次, 选用神经保护剂如维生素 B、甲钴胺、谷氨酰胺、乙酰左旋肉碱、抗氧化剂(二十二碳六烯酸、 α -硫辛酸、谷胱甘肽)等, 以尽可能修复神经的病理损害, 来减轻 PN 临床症状。对于发生周围神经痛的患者, 建议采用治疗顺序如下: ①一线用药: 加巴喷丁、普瑞巴林、抗抑郁症药; ②二线用药: 曲马多、羟考酮、阿片类, 采用多阶梯止痛治疗; ③三线用药: 抗癫痫药(乙琥胺)、氯胺酮(部分患者中可作为二线药物)^[3]。此外, 我国学者研究发现, 针灸能够有效改善 PN 症状, 特别是手足针刺感、麻木感及不适感, 针灸联合甲钴胺治疗比甲钴胺单独使用的疗效更好^[18-19]。

5 展望

化疗药物提高了 MM 的生存率, 但其引起的 PN 也更加常见, 成为药物治疗 MM 的主要不良反应和新挑战。此外, PN 除了和原发病以及化疗药物有关外, 还与高龄、糖尿病、血管疾病、肥胖等危险因素有关。在初诊 MM 时需评估 PN 情况, 来拟定合适的治疗方案。化疗药物治疗期间, 也需要密切监测 PN 情况。出现 PN 症状时应及时治疗, 通

过使用神经保护剂,调整化疗药物剂量甚至停止药物使用,避免严重的不可逆神经损害。目前尚未建立严格标准的 MMPN 评估监测管理系统,需投入更多的研究来建立一个完善的诊断及评估标准,以便及时干预,提高患者的生存质量。

参考文献

- [1] Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 1086–1095.
- [2] McCullough KB, Hobbs MA, Abeykoon JP, et al. Common adverse effects of novel therapies for multiple myeloma (MM) and their management strategies [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13: 114–124.
- [3] 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): 603–606.
- [4] Morawska M, Grzasko N, Kostyra M, et al. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients [J]. *Hematol Oncol*, 2015, 33: 113–119.
- [5] 韩秀华, 赵兰, 张飞飞, 等. 低剂量沙利度胺联合化疗治疗多发性骨髓瘤周围神经病变的发生情况 [J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(11): 870–872.
- [6] 孟激光, 王凡, 韩志海. 多发性骨髓瘤伴发周围神经病变机制的研究进展 [J]. *医学综述*, 2016, 22(24): 4843–4847.
- [7] Luczkowska K, Litwinska Z. Pathophysiology of drug-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma [J/OL]. www.jpp.krakow.pl, 2018-02-02.
- [8] Mahmoudpour SH, Bandapalli OR, da Silva Filho MI, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: evidence from genome-wide association studies and replication within multiple myeloma patients [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18: 820.
- [9] National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5. 0 [EB/OL]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf, 2017-11-27.
- [10] Cheng HL, 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: 56–62.
- [11] Chung T, Prasad K, Lloyd TE. Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2014, 24: 49–65.
- [12] Alberti P, Rossi E, Cornblath DR, et al. Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: two sides of the same coin [J]. *Ann Oncol*, 2016, 25: 257–264.
- [13] Lakshman A, Modi M, Prakash G, et al. Evaluation of Bortezomib-Induced Neuropathy Using Total Neuropathy Score (Reduced and Clinical Versions) and NCI CTCAE v4. 0 in Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma Receiving Bortezomib-Based Induction [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17: 513–519.
- [14] Mols F, Lv PF, Vreugdenhil G, et al. Reference data of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-CIPN20 Questionnaire in the general Dutch population [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 69: 28–38.
- [15] Smith EML, Banerjee T. 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*. 2018 Apr 12. doi: 10.1097/NCC.0000000000000596. [Epub ahead of print].
- [16] Mangiacavalli S, Cocito F, Ferretti VV, et al. The advantages of switch to subcutaneous bortezomib in the real life [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 59: 1–3.
- [17] Kumar SK, Laubach JP, Giove TJ, et al. Impact of concomitant dexamethasone dosing schedule on bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178: 756–763.
- [18] Zhi WI, Ingram E, Li SQ, et al. Acupuncture for bortezomib-induced peripheral neuropathy: not just for pain [J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17: 1079–1086.
- [19] Han X, Wang L, Shi H, et al. Acupuncture combined with methylcobalamin for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17: 40.

(收稿日期: 2018-12-29)