

紫杉类药物诱发周围神经病变的影响因素及药物治疗研究进展^Δ

朱璠芳^{1*}, 高敬林¹, 赵浩鹏¹, 郗宏鑫¹, 高笑男¹, 王明霞^{1,2#}(1. 河北医科大学第四医院临床药理研究部, 石家庄 050011; 2. 河北省肿瘤微环境与耐药重点实验室, 石家庄 050011)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)03-0374-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.03.19



摘要 紫杉类药物诱发的周围神经病变(TIPN)患者已达数百万例,且临床尚无有效的治疗手段或预防措施。TIPN的发生可能与紫杉类药物剂型、遗传和分子标志物、药物剂量及化疗周期、患者因素等有关。目前,治疗TIPN的药物主要包括抑制轴突变性类(如多沙唑嗪、坦索罗辛)、阻止线粒体功能受损类(如谷胱甘肽三硫化物、抗氧化剂 α -硫辛酸)、改善内环境中钙失衡类(如芍药甘草汤、N型电压门控钙通道抑制剂IPPQ)、抑制神经炎症类(如趋化因子抑制剂、选择性白细胞介素8受体抑制剂DF2726A)等。未来进一步探索对症状不同诱发机制的药物治疗策略有望成为临床精准防治及个体化治疗TIPN的新方向。

关键词 紫杉类药物;周围神经病变;影响因素;治疗药物

Advances in influential factor and drug treatment studies for taxane-induced peripheral neuropathy

ZHU Yunfang¹, GAO Jinglin¹, ZHAO Haopeng¹, QIE Hongxin¹, GAO Xiaonan¹, WANG Mingxia^{1,2}(1. Dept. of Clinical Pharmacology, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; 2. Hebei Provincial Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Drug Resistance, Shijiazhuang 050011, China)

ABSTRACT There are millions of patients with taxane-induced peripheral neuropathy (TIPN), and there is no effective treatment or prevention measure in clinical practice. The occurrence of TIPN may be related to the dosage form of paclitaxel drugs, genetic and molecular markers, drug dosage and chemotherapy cycle, patient factors, etc. At present, drugs for treating TIPN mainly include those that inhibit axonal degeneration (such as dosazosin, tamsulosin), prevent mitochondrial dysfunction (such as glutathione trisulfides, antioxidants α -lipoic acid), improve calcium imbalance in the internal environment (Shaoyao gancao decoction, N-type voltage-gated calcium channel inhibitor IPPQ), and inhibit neuroinflammation (such as chemokine inhibitors and selective interleukin-8 receptor inhibitors DF2726A). Further exploration of drug treatment strategies targeting different induction mechanisms is expected to become a new direction for precise clinical prevention and personalized treatment of TIPN.

KEYWORDS taxanes; peripheral neuropathy; influential factor; therapeutic drug

随着肿瘤治疗手段的进步以及化疗药物的联合使用,肿瘤患者的生存期显著延长。紫杉类药物广泛应用于各种实体瘤的治疗,然而其在扼制肿瘤细胞的同时,可能诱发患者出现急性或慢性周围神经病变,目前此类患者已达数百万例^[1]。在肿瘤治疗期间,当患者出现严重的周围神经损伤症状时,往往需要下调用药剂量,甚至停用抗肿瘤药物,致使治疗周期延缓,最终影响抗肿瘤治疗效果并加重患者的痛苦,缩短了患者的生存期。目前,紫杉类药物诱发的周围神经病变(taxane-induced

peripheral neurotoxicity, TIPN)相关临床试验发现,紫杉类药物相关重度(3级和4级)周围神经病变的发生率为5%~17%^[2-3],而临床对此尚无特效治疗手段或预防措施。

化疗药物产生毒性的异质性机制增加了TIPN治疗的复杂性,因此探究TIPN的影响因素具有重要意义。目前已知TIPN的诱发机制包括轴突变性、线粒体功能障碍、内环境中的钙失衡、神经炎症等^[4]。但是,目前尚未见有TIPN的治疗用药获批上市,也未见有相关指南对TIPN的预防用药作出推荐。《美国临床肿瘤学会成人癌症幸存者化疗诱导的周围神经病变的预防和处理指南》“2020版更新要点”指出,对于出现神经性疼痛症状的周围神经病变患者,度洛西汀是唯一推荐用药,但当患者出现运动神经症状和无症状感觉障碍时,该药并没有很好的治疗效果^[5]。而我国专家在2020年发布的《紫

Δ 基金项目 国家科技重大专项(No.2020ZX09201006-003);河北省自然科学基金项目(No.H2021206432);河北省2020年度医学科学研究课题(No.20200105)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:肿瘤药物临床药理学。
E-mail:20212411@stu.hebmu.edu.cn

通信作者 主任药师,博士生导师,博士。研究方向:肿瘤药物临床药理学。电话:0311-66696233

杉类药物相关周围神经病变规范化管理专家共识》^[4]表明,加压手套/冰手套可显著减少周围神经病变的发生,且患者耐受性良好,可用于紫杉类药物相关周围神经病变的预防;但药物预防方案目前尚缺乏大型随机对照试验证据。基于此,笔者查阅相关文献,综述了TIPN的影响因素及相关治疗药物研究进展,以期为TIPN患者临床用药方案的制订提供参考。

1 TIPN的影响因素

1.1 紫杉类药物剂型

溶剂型紫杉类药物中一般含有聚氧乙基代蓖麻油,其在体内降解时可释放易导致过敏反应的组胺,从而引起轴突肿胀、变性及脱髓鞘等,进而诱发周围神经病变^[6]。相较于溶剂型紫杉醇,紫杉醇脂质体和白蛋白结合型紫杉醇具有高效低毒的特点,但因其临床使用剂量大、输注时间长,导致TIPN的发病率并未显示出明显的下降趋势。Mo等^[7]在295名浸润性乳腺癌患者的队列研究中发现,与白蛋白结合型紫杉醇组患者相比,溶剂型紫杉醇组($P=0.008$)和多西紫杉醇组($P=0.02$)患者的TIPN发生率更低。此外,白蛋白结合型紫杉醇组患者最常报告的症状是与感觉症状有关的手足麻木,而溶剂型紫杉醇和多西紫杉醇组患者则主要报告了运动(如腿部无力)和自主(如视力模糊)症状。可见,紫杉类药物的剂型可能是影响TIPN发生发展及其严重程度的重要因素之一。

1.2 遗传和分子标志物

患者的遗传背景在神经病变易感性中也发挥了重要作用。有研究者在接受紫杉醇治疗的患者中进行了全基因组关联研究,结果显示,部分基因突变可能会增加TIPN的发病风险^[5]。药物暴露是紫杉醇诱发周围神经病变毒性的驱动因素,其受参与代谢、消除的酶和转运体的活性影响。*CYP2C8*基因参与了紫杉醇的代谢,该基因发生突变可降低紫杉醇的代谢活性,导致药物暴露增加^[8]。Hertz等^[9]将412名接受紫杉醇治疗的患者和564个遗传标记物进行了关联分析,结果发现*CYP2C8*3*变异体可增加TIPN的发生风险,其中,携带低活性*CYP2C8*3*变异体的患者发生TIPN的风险显著高于对照组($P=0.018$)。

此外,Chen等^[10]发现,遗传性神经病变基因*FZD3*中rs700103单核苷酸突变可减弱患者对神经毒性的敏感性,进而降低周围神经病变的发生风险。Apellániz-Ruiz等^[11]对*EPHA*基因进行测序后发现,携带*EPHA5/6/8*中的低频非同义编码变异的患者更容易发生TIPN,其中*EPHA6*基因与TIPN的相关性最强。Schneider等^[12]研究发现,在*RWDD3*基因纯合野生型患者中,紫杉醇所致2~4级神经毒性的发生率为27%,在杂合型患者中为40%,在纯合子突变型患者中为60%($P<0.001$);在

*TECTA*基因野生型纯合子患者中,紫杉醇所致2~4级神经毒性的发生率为29%,在杂合型患者中为32%,在纯合子突变型患者中为51%($P<0.001$)。由此可知,*RWDD3*与*TECTA*基因的单核苷酸多态性与TIPN具有一定关联性。

目前,众多学者正积极开拓基于基因组学分析的TIPN治疗思路。Cunningham等^[13]研究发现,TIPN风险的显著增加与导致遗传性神经病变的基因*SBF2*相关,*SBF2*的低表达会影响紫杉醇所导致的神经元形态和功能变化。Bosanac等^[14]分别通过药理小分子抑制剂和基因敲除小鼠证实,识别和靶向*SARM1*基因可以防止紫杉醇诱导的神经病理性疼痛和远端感觉轴突末梢丢失。Gilley等^[15]发现,轴突生存因子NMNAT2是轴突变性的主要调节因子,在杂合子和纯合子小鼠中NMNAT2功能缺失或突变会损害轴突功能和形态,并引发轴突变性。这提示保护NMNAT2的功能对改善TIPN的发生发展可能具有重要的作用。此外,*CYP2C8*、*FZD3*、*EPHA*、*RWDD3*、*TECTA*等遗传性神经病变基因已陆续被发现与紫杉类药物诱发的神经毒性相关。

1.3 剂量及化疗周期

Catalano等^[16]研究证实,患者年龄和化疗周期的增加是白蛋白结合型紫杉醇诱发TIPN的临床危险因素,两者均与神经病变风险升高相关。这与Guo等^[17]的研究结果相一致。在Guo等^[17]的研究中,使用白蛋白结合型紫杉醇化疗4周以上的乳腺癌患者的TIPN发生率明显高于化疗4周以下的患者($P<0.01$),且接受白蛋白结合型紫杉醇一线化疗的乳腺癌患者的TIPN发生率明显高于接受紫杉醇序贯方案的患者($P<0.01$)。Biganzoli等^[18]纳入了160名年龄 ≥ 65 岁的晚期乳腺癌患者,将其按1:1随机分为两组,分别在第1、8、15天接受白蛋白结合型紫杉醇100、125 mg/m²治疗,随访28 d后,接受100 mg/m²剂量的患者中位无事件生存期为8.2个月($P=0.188$),接受125 mg/m²剂量的患者为8.3个月($P=0.078$);两组患者周围神经病变的发生率分别为19%、38%,且125 mg/m²剂量组因不良事件导致的剂量减少和停药的患者比例更高。

1.4 患者因素

一项回顾性研究发现,高体重指数(body mass index, BMI)(≥ 21.8)是TIPN的危险因素之一^[19]。Rivera等^[20]研究表明,患者年龄每增加10岁,神经病变发生风险会增加12.9%。其次,高血糖和肥胖与神经病变发生风险也存在一定的相关性^[21]。Hirsh等^[22]研究表明,合并糖尿病的患者接受紫杉类药物治疗后,周围神经病变的发生率会显著升高($P<0.001$)。此外,患者种族也是发生TIPN风险的另一个因素,如非洲裔美国人比白种人有更高的TIPN发生风险^[12]。

2 TIPN的药物治疗研究概况

2.1 抑制轴突变性类药物

化疗诱发的神经毒性转化为周围神经病变的机制是复杂的,其中轴突变性是许多神经退行性疾病(包括TIPN)的主要发病机制。TIPN动物模型研究表明,感觉轴突发生远端断裂之后,化疗会引起轴突发生退行性变性^[23]。

Mori等^[24]利用雄性TIPN模型大鼠(6 mg/kg紫杉醇腹腔注射,每周1次,连续4周)研究了 $\alpha 1$ 受体拮抗剂(多沙唑嗪、坦索罗辛)对TIPN的影响,结果显示,多沙唑嗪或坦索罗辛多次给药(口服30 mg/kg多沙唑嗪或0.4 mg/kg坦索罗辛,每周5次)能显著降低TIPN模型大鼠的反应阈值,抑制大鼠坐骨神经组织的轴突变性。该研究还通过分析美国FDA不良事件报告系统数据证实,使用 $\alpha 1$ 受体拮抗剂的患者TIPN报告率(坦索罗辛, $P < 0.01$;多沙唑嗪, $P = 0.195$)低于未使用这些抑制剂的患者。此外,坦索罗辛和多沙唑嗪分别是临床上用于治疗排尿困难和高血压的药物,不良反应较少(主要是低血压,但该项研究中,二者均未见低血压相关不良反应,如低血压引起的蹒跚)。因此,多沙唑嗪和坦索罗辛可能是高血压患者TIPN的一种新型治疗选择。

2.2 阻止线粒体功能受损类药物

紫杉类药物能诱发线粒体功能障碍,表现为线粒体肿胀,从而导致氧化应激和活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高。正常线粒体有氧代谢会释放低水平的ROS,但在不受控制的病理条件下,功能失调的线粒体可产生过量的ROS,进一步损害线粒体的功能,最终导致神经元轴突变性^[25]。

Ezaka等^[26]对小鼠腹腔注射紫杉醇4 mg/(kg·d)建立TIPN模型,然后给小鼠灌胃谷胱甘肽三硫化物(glutathione trisulfide, GSSSG)50 mg/(kg·d),连续28 d后发现,GSSSG可上调小鼠坐骨神经背根节(dorsal root ganglion, DRG)中抗氧化蛋白基因的表达,并阻止无髓轴突的丢失,从而抑制坐骨神经线粒体的变性。其次,在培养的模式小鼠皮质和背根节原代神经元中发现,GSSSG可减轻紫杉醇诱导的超氧化物生成、轴突线粒体丢失和轴突变性,由此减轻了紫杉醇所致的周围神经病变症状。上述结果表明,GSSSG可以通过调节外周神经元氧化还原平衡来阻止外周感觉神经轴突变性和线粒体损伤,改善TIPN症状。此外,Sun等^[27]研究发现,氧化应激对白蛋白结合型紫杉醇诱发的TIPN毒性起主导作用,抗氧化剂 α -硫辛酸可通过核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路预防白蛋白结合型紫杉醇治疗时导致的大鼠氧化应激和周围神经病变,并且不会影响紫杉醇对移植瘤的化疗效果。

2.3 改善内环境中钙失衡类药物

细胞内的钙主要存在于线粒体和内质网。紫杉醇能激活线粒体通透性转换孔,并可导致神经元和非神经元中的线粒体快速去极化,从而刺激线粒体和内质网释放钙离子^[28],进而导致神经元损伤。因此,改善内环境中的钙失衡能够为TIPN的治疗策略提供新的研究思路。

瞬时受体电位香草酸亚型1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)是一种对钙离子具有高通透性的热激活阳离子通道,主要表达于脊髓和背根神经节神经元。芍药甘草汤(Shaoyao gancao decoction, SGD)是传统的止痛方剂,现已成为缓解化疗副作用(尤其是TIPN)的主要药物,其能通过降低TRPV1的表达发挥镇痛作用。Chen等^[29]研究表明,TRPV1和Toll样受体4-髓细胞分化应答基因88(TLR4-myeloid-differentiation response gene 88, TLR4-MYD88)信号通路在TIPN模型大鼠DRG中均存在过表达,而SGD可显著抑制二者的过度表达,并对TIPN的热痛觉过敏症状有明显的镇痛效果,且高浓度SGD(6 g/kg)的镇痛效果优于低浓度SGD(3 g/kg)。因此,SGD将有望成为TIPN的潜在治疗药物。Adamek等^[30]研究发现,一种新型的选择性磷脂酰肌醇3激酶 δ/γ 双抑制剂Duvelisib(IPI-145)能抑制紫杉醇诱导的TRPV1受体增敏,增强大鼠和小鼠TIPN模型DRG中小直径神经元的磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号传导,并诱导DRG中CD681细胞数量增加,从而减轻发生TIPN后脊髓背角(spinal dorsal horn, SCDH)的兴奋性。这表明,Duvelisib对DRG和SCDH中的疼痛样行为有改善作用。

抑制电压门控钙通道(voltage-gated calcium channel, CAV)是治疗许多神经系统疾病的潜在方法之一。Khanna等^[31]研究发现,一种新的N型CAV抑制剂IPPQ(一种唑啉类类似物,属于新型CAV2.2靶向药物)能逆转啮齿类动物TIPN的机械性异痛和热痛觉过敏;与此同时,IPPQ不会引起CAV2.2靶向药物注入动物大脑时发生的不良反应(如运动不能症或运动障碍),因此IPPQ有望发展成为一种治疗慢性疼痛的非阿片类药物。

2.4 抑制神经炎症类药物

紫杉类药物可引起DRG和周围神经的病理改变,激活免疫系统和炎症细胞,从而释放出大量具有促炎和抗炎特性的细胞因子和趋化因子,进而促进TIPN的发生发展,导致患者出现感觉功能障碍乃至疼痛等临床症状^[32]。临床前研究表明,经紫杉醇处理后,DRG和脊髓星形胶质细胞中促炎趋化因子配体2/3、肿瘤坏死因子 α 以及白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、IL-8水平升高,抗炎细胞因子(IL-10、IL-4)水平降低,从而导致患者伤害感受器敏化、机械性痛觉过敏。因此,趋化因子抑制剂在预防和治疗TIPN中可能有潜在的应用价值。

外周神经细胞表达的IL-8通过参与微管稳定等关

键途径来引发神经炎症反应,从而导致进行性神经敏化。因此,IL-8的进行性积累可能是TIPN的诱发机制之一。Brandolini等^[33]研究发现,一种强效的口服新型选择性IL-8受体抑制剂DF2726A可借助趋化因子受体CXCR1/CXCR2来干扰IL-8信号转导,从而缓解TIPN神经毒性的发展。

Cliothisa aurivilli(CA)是一种广泛存在于珊瑚岩中的皂苷类化合物,具有神经保护和抗炎作用。Karmakar等^[34]利用紫杉醇诱导白化病小鼠出现线粒体功能障碍、抗氧化防御功能降低以及神经炎症和神经元损伤,然后以CA进行干预,结果发现,小鼠的疼痛样行为显著减少,感觉运动协调方面明显改善。由此推测,CA可能是通过增强抗氧化防御以及阻断炎症应激从而改善TIPN的症状。

此外,内源性大麻素可通过感觉神经元和非神经元对抗紫杉醇诱导的神经炎症,并恢复有髓神经纤维的功能^[35]。Omega-3多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFAs)可通过激活雪旺细胞加速神经再生,从而防止神经病理性疼痛^[36]。Zaiss等^[37]研究发现,膳食补充剂OnLife®(特定脂肪酸和棕榈酰乙醇酰胺的混合物,主要是PUFAs)用于紫杉醇诱发的周围感觉神经病变和周围运动神经病变患者时,分别有64.9%、65.0%患者的症状减轻或不再恶化。

3 结语

TIPN是长期或高剂量紫杉类药物应用于临床的常见不良事件之一,大大影响了患者的生活质量。更好地了解TIPN的各种机制,将极大地助力于开发神经保护药物,制定更好的防治方案。未来仍需要开展更多的研究来优化紫杉类药物的使用,进而更好地实现临床个体化治疗。同时,应对患者进行用药教育,鼓励其多与临床医生交流,从而减轻TIPN负担,延长患者生存期。

参考文献

[1] TRECARICHI A, FLATTERS S J L. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2019, 145: 83-126.

[2] MAHNER S, MEIER W, BOIS A D, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(3): 352-358.

[3] VAN CUTSEM E, MOISEYENKO V M, TJULANDIN S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31): 4991-4997.

[4] 马飞,刘明生,王佳妮,等.紫杉类药物相关周围神经病

变规范化管理专家共识[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(3): 41-51.

MA F, LIU M S, WANG J N, et al. Expert consensus on standardized management of taxane-related peripheral neuropathy[J]. *Chin J Front Med Sci Electron Version*, 2020, 12(3): 41-51.

[5] LOPRINZI C L, LACCETTI 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.

[6] 胡嘉芮,樊捷婷,何晓华,等.紫杉醇致周围神经病变的研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2023, 42(10): 616-621.

HU J R, FAN J T, HE X H, et al. Research progress of peripheral neuropathy caused by paclitaxel[J]. *Chin J N Drugs Clin Remedies*, 2023, 42(10): 616-621.

[7] MO H N, YAN X Y, ZHAO F, et al. Association of taxane type with patient-reported chemotherapy-induced peripheral neuropathy among patients with breast cancer[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(11): e2239788.

[8] BOORA G K, KANWAR R, KULKARNI A A, et al. Testing of candidate single nucleotide variants associated with paclitaxel neuropathy in the trial NCCTG N08C1 (Alliance)[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(4): 631-639.

[9] HERTZ D L, ROY S, JACK J, et al. Genetic heterogeneity beyond CYP2C8*3 does not explain differential sensitivity to paclitaxel-induced neuropathy[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145(1): 245-254.

[10] CHEN Y Z, FANG F, KIDWELL K M, et al. Genetic variation in Charcot-Marie-Tooth genes contributes to sensitivity to paclitaxel-induced peripheral neuropathy[J]. *Pharmacogenomics*, 2020, 21(12): 841-851.

[11] APELLÁNIZ-RUIZ M, TEJERO H, INGLADA-PÉREZ L, et al. Targeted sequencing reveals low-frequency variants in EPHA genes as markers of paclitaxel-induced peripheral neuropathy[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(5): 1227-1235.

[12] SCHNEIDER B, LI L, MILLER K, et al. Genetic associations with taxane-induced neuropathy by a genome-wide association study (GWAS) in E5103[J]. *Clin Oncol*, 2011, 29(15_suppl): 1000.

[13] CUNNINGHAM G M, SHEN F, WU X, et al. The impact of SBF₂ on taxane-induced peripheral neuropathy[J]. *PLoS Genet*, 2022, 18(1): e1009968.

[14] BOSANAC T, HUGHES R O, ENGBER T, et al. Pharmacological SARM1 inhibition protects axon structure and function in paclitaxel-induced peripheral neuropathy[J]. *Brain*, 2021, 144(10): 3226-3238.

[15] GILLEY J, MAYER P R, YU G, et al. Low levels of NMNAT2 compromise axon development and survival[J].

Hum Mol Genet, 2019, 28(3):448-458.

- [16] CATALANO M, RAMELLO M, CONCA R, et al. Risk factors for nab-paclitaxel and gemcitabine-induced peripheral neuropathy in patients with pancreatic cancer [J]. *Oncology*, 2022, 100(7):384-391.
- [17] GUO Q, ZHANG H N, LI X, et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy caused by nanoparticle albumin-bound paclitaxel in advanced breast cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:9430952.
- [18] BIGANZOLI L, CINIERI S, BERARDI R, et al. EFFECT: a randomized phase II study of efficacy and impact on function of two doses of nab-paclitaxel as first-line treatment in older women with advanced breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1):83.
- [19] HIRAMOTO S, ASANO H, MIYAMOTO T, et al. Risk factors and pharmacotherapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in paclitaxel-treated female cancer survivors: a retrospective study in Japan[J]. *PLoS One*, 2021, 16(12):e0261473.
- [20] RIVERA E, CIANFROCCA M. Overview of neuropathy associated with taxanes for the treatment of metastatic breast cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(4):659-670.
- [21] SCHNEIDER B P, ZHAO F M, WANG M L, et al. Neuropathy is not associated with clinical outcomes in patients receiving adjuvant taxane-containing therapy for operable breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(25):3051-3057.
- [22] HIRSH V, KO A, PILOT R, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of safety and efficacy in patients with diabetes[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(5):367-374.
- [23] BAE E H, GREENWALD M K, SCHWARTZ A G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: mechanisms and therapeutic avenues[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(4):2384-2396.
- [24] MORI K, KAWASHIRI T, MINE K, et al. Inhibitory effect of $\alpha 1$ receptor antagonists on paclitaxel-induced peripheral neuropathy in a rodent model and clinical database[J]. *Toxics*, 2022, 10(11):669.
- [25] CIRRINCIONE A M, PELLEGRINI A D, DOMINY J R, et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy is caused by epidermal ROS and mitochondrial damage through conserved MMP-13 activation[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):3970.
- [26] EZAKA M, MARUTANI E, MIYAZAKI Y, et al. Oral administration of glutathione trisulfide increases reactive sulfur levels in dorsal root ganglion and ameliorates paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11):2122.
- [27] SUN H, GUO X, WANG Z T, et al. Alpha-lipoic acid prevents oxidative stress and peripheral neuropathy in nab-paclitaxel-treated rats through the Nrf2 signalling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:3142732.
- [28] MIRONOV S L, IVANNIKOV M V, JOHANSSON M. $[Ca^{2+}]_i$ signaling between mitochondria and endoplasmic reticulum in neurons is regulated by microtubules. From mitochondrial permeability transition pore to Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(1):715-721.
- [29] CHEN Y, LU R, WANG Y, et al. Shaoyao gancuo decoction ameliorates paclitaxel-induced peripheral neuropathy via suppressing TRPV1 and TLR4 signaling expression in rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16:2067-2081.
- [30] ADAMEK P, HELES M, BHATTACHARYYA A, et al. Dual PI3K δ/γ inhibitor duvelisib prevents development of neuropathic pain in model of paclitaxel-induced peripheral neuropathy[J]. *J Neurosci*, 2022, 42(9):1864-1881.
- [31] KHANNA R, YU J, YANG X F, et al. Targeting the $CaV\alpha-CaV\beta$ interaction yields an antagonist of the N-type $CaV_{2.2}$ channel with broad antinociceptive efficacy[J]. *Pain*, 2019, 160(7):1644-1661.
- [32] 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.
- [33] BRANDOLINI L, CASTELLI V, ARAMINI A, et al. DF2726A, a new IL-8 signalling inhibitor, is able to counteract chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):11729.
- [34] KARMAKAR V, MOHAMMAD F S, BAEESA S S, et al. Effect of cloithosa aurivilli on paclitaxel-induced peripheral neuropathy in experimental animals[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(4):2232-2245.
- [35] PETROSINO S, SCHIANO MORIELLO A. Palmitoylethanolamide: a nutritional approach to keep neuroinflammation within physiological boundaries: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9526.
- [36] SILVA R V, OLIVEIRA J T, SANTOS B L R, et al. Long-chain omega-3 fatty acids supplementation accelerates nerve regeneration and prevents neuropathic pain behavior in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:723.
- [37] ZAISS M, UHLIG J, ZAHN M O, et al. Improving chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with breast or colon cancer after end of (neo) adjuvant therapy: results from the observational study STEFANO [J]. *Oncol Res Treat*, 2021, 44(11):613-621.

(收稿日期:2023-07-07 修回日期:2023-11-20)

(编辑:唐晓莲)