·综述·

运动干预对化疗诱导周围神经损伤影响的研究进展

刘梦婷[1] 沈 霞[1] 鲍关爱[1] 刘文芳[1] 张霜梅[1]

周围神经病变可以定义为周围感觉神经、运动神经和自主神经细胞的结构和功能紊乱，引起周围神经出现病理体征和临床症状[1]。化疗引起的周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy，CIPN)是包括铂类、长春碱类和紫杉烷类药物在内的多种化疗药物的一个主要的、可能限制剂量的副作用，是癌症患者临床治疗中最复杂的症状之一[2]。发病率在癌症患者化疗1个月后高达68%，3个月时为60%，6个月后仍维持在30%[3]，且神经毒性化疗药物所致的副作用可能会持续很长时间。目前针对CIPN药物治疗和标准的预防措施尚未达成共识，仅度洛西汀作为中等水平推荐用于CIPN治疗，但它在治疗过程中常导致患者出现口干、便秘、腹泻和头晕等不适症状[4]。虽然有研究证明药物治疗可以暂时缓解神经性疼痛，但它无法解决CIPN的其他临床症状，并且有可能引起新的药物副作用。此外，维生素E和神经保护治疗在临床试验中的疗效也不甚理想[5—6]。

CIPN是一种临床综合征，以感觉障碍和运动障碍表现为主，如对称性远端麻木、痛觉过敏、感觉性共济失调、肌力下降、行走困难、肢体远端皮肤发凉、苍白或青紫、四肢针刺觉和腱反射(踝反射最早出现)减弱或消失等，因姿势不稳导致的跌倒风险增加为健康同龄人的2倍[7]。这是降低癌症患者生存质量，被迫减少化疗剂量，甚至停止化疗的常见原因，最终对癌症患者的治疗效果产生消极影响。接受化疗的癌症患者，其化疗药物规定的相对剂量强度(relative dose intensity，RDI)[8]即化疗给药剂量与计划剂量的比率，常被用作预测患者预后的临床基准。例如在患有乳腺癌的女性中，RDI<85%则导致患者预后显著降低[9—10]。因此，CIPN导致癌症患者无法耐受全部剂量和完整周期的化疗过程是一个值得重视的肿瘤学问题。

1 方法

近年来国内外众多学者将研究重点由CIPN的药物干预转向非药物干预，主要包括：针刺疗法、中药外用、冷冻疗法和运动干预等。其中运动干预因其具有成本低、不良反应少、患者易于接受等临床优势逐渐受到研究者的青睐，且显现了大量潜在的有益作用。美国运动医学学会对所有类型的癌症患者一项回顾性研究显示：有充分的证据说明恶性肿瘤患者在治疗中和治疗后进行运动是安全的[16]。已有研究报道证明，适当强度的运动在改善癌症患者疲劳程度、提高癌症诊断后的生存质量方面发挥重要作用[11—12]，且运动对非癌症人群(主要是患有糖尿病的成年人)的周围神经病变有积极影响[13]。最近来自临床试验的证据表明，对接受神经毒性化疗的癌症患者进行运动干预，包括有氧训练、耐力训练、平衡训练等，可能会改善运动和感觉功能、增强肌肉力量、提高平衡功能、预防跌倒，提高生存质量，降低CIPN分级和总神经病变评分量表-临床版(total neuropathy scale-clinical edition，TNSc)评分，对CIPN产生积极影响[14]。

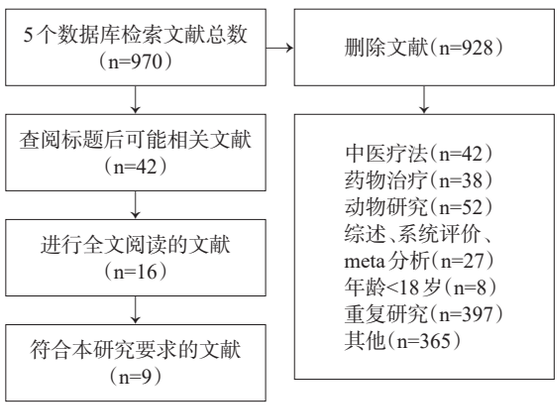
本研究以“chemotherapy-induced peripheral neuropathy，CIPN”、化疗引起的周围神经损伤、神经毒性化疗药物、运动训练、感觉训练等为关键词，通过检索PubMed、EMBASE、MEDLINE、中国知网、中华医学期刊全文数据库5个电子数据库，回顾2000—2020年间国内外进行的CIPN相关研究(图1)，分析不同的运动干预方式在CIPN管理方面的临床疗效，探讨有效管理CIPN的运动康复策略。

2 材料与分析

2.1 单一模式运动训练

对各类癌症患者CIPN现况调查显示[15]，脚/脚趾的麻木

图1 电子数据库检索结果



DOI：10.3969/j.issn.1001-1242.2023.01.024
1 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)，浙江省杭州市，310022
第一作者简介：刘梦婷，女，主治医师；收稿日期：2020-11-09

是癌症患者化疗后出现最频繁的周围神经病变症状。国内一项研究将化疗后下肢麻木症状数字评价量表(numerical rating scale, NRS)评分作为主要观察指标,对46例CIPN患者进行12周分阶段平衡训练,结果显示干预组患者下肢麻木症状较对照组减轻,发生频率降低[16]。可能是由于平衡训练通过刺激增加患者下肢皮肤感受器的敏感性,提高机体感受和传递刺激信号的能力,增强周围神经系统的可塑性,促进受损神经纤维再生或提高正常神经纤维的代偿能力。

踝关节内存在丰富敏感的本体感觉感受器,胫前肌和腓肠肌是踝关节产生运动力的主要肌群。Jorida Fernandes等[17]对25例30岁及以上的CIPN患者进行了3周共15次以踝关节运动为主的双下肢闭合运动链(closed kinematic chain, CKC)练习,使用改良的神经病变总分量表(modified total neuropathy score, MTNS)和Berg平衡量表(Berg balance scale,Berg)进行指标评价,MTNS评分由基线的13.88分降至干预结束时的6.5分,Berg平衡量表由基线的26分升至干预后的42分,结果显示CKC锻炼可以改善患者对CIPN严重程度的主观感受,本体感觉和踝关节周围肌肉力量的改善进一步促进了平衡的改善,降低了跌到风险。

2.2 多模式结合运动训练

Zimmer Philipp等[18]首次在转移性结直肠癌患者(metastatic colorectal cancer, mCRC)中进行多模式治疗运动计划,探索其对CIPN的影响。结果表明,为期8周在监督下进行的多模式(包括每周2次,每次60min的耐力,抵抗力和平衡训练)运动计划,可以减轻CIPN症状,并进一步改善mCRC患者在姑息性环境下的肌力和平衡功能,并建议转移性癌症不应被视为参与运动锻炼计划的一般禁忌证,应该被推荐运用。

Bland等[19]采用欧洲癌症研究和治疗组织生命质量问卷(EORTC QLQ-C30和EORTC QLQ-CIPN20)评估了27例在化疗期间和化疗结束后持续进行有氧、耐力和平衡训练的乳腺癌患者的CIPN症状和生存质量情况,同时对其进行了下肢临床感觉测试(振动觉和针刺觉)。结果发现,运动可以减轻CIPN症状,改善生存质量,提高患者对化疗药物的依从性。此研究还有一项值得注意的发现,患者分别在化疗期间和化疗结束之后进行运动锻炼都会对生存质量产生积极影响。这提示我们,如果患者在积极接受化疗的同时不能进行运动训练,那么在化疗后完成类似的运动,仍然可以从中获益。因此,运动锻炼永远不会太晚,而且在癌症治疗过程中的不同时间点都可以获得生存质量方面的改善。

Sarah Kneis等[20]认为双下肢本体感觉的敏感性对人体姿势的稳定性和运动的安全性至关重要,其分析了基于平衡的运动和肌肉耐力训练前后8例CIPN患者姿势控制情况,并与15例健康受试者进行了比较。研究发现CIPN患者的自发摆动幅度和速度均大于健康人,且闭眼比睁眼时姿势控制更加困难,与睁眼状态相比,进行运动干预的CIPN患者在闭眼状态下的进步更为明显。这种姿势缺陷可能与神经毒性化疗药物引起的本体感觉受损有关,而闭眼状态下,患者失去视觉代偿,本体感觉受损导致的姿势不稳表现的更加突出,以平衡训练为主的运动干预能够部分纠正这种姿势异常,提高患者在日常生活活动中的安全性。

Fiona Streckmann等[21]进行了一项前瞻性随机对照试验,以评估感觉运动训练(sensorimotor training,SMT)和全身振动训练(whole-body vibration training,WBV)对CIPN患者的疗效。40例参与者被随机分为SMT组、WBV组、对照组以及性别和年龄相匹配的健康对照组,进行为期6周的运动干预。基于CIPN在临床通常表现为一组症状群,这项研究纳入跟腱和髌腱反射、外周深部敏感度、轻触觉、位置觉和双下肢肌力五项结局指标综合评估CIPN引起的症状。结果表明,SMT和WBV能够缓解CIPN的相关症状,尤其是平衡练习似乎对CIPN的运动和感觉症状的改善至关重要。

Kneis等[22]对持续存在CIPN的癌症患者进行为期12周的耐力+平衡训练,耐力训练后患者下肢感觉症状减轻,平衡训练后患者单腿站立的时间延长,睁眼站立状态下的摇摆幅度降低,可以更好地保持姿势稳定,然而在闭眼状态下却仍然难以维持平衡。

罗切斯特大学癌症中心(University of Rochester Cancer Center, URCC)国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)社区肿瘤学研究计划(Community Oncology Research Program,NCORP)研究基地从2009年到2016年在美国20个社区肿瘤学诊所招募了355例单纯进行化疗的癌症患者[23],在其化疗期间进行为期6周的基于家庭的、无人监督的运动干预,运动处方为:步行处方(每天低到中等强度的有氧运动)+弹力带处方(每天低到中等强度的阻力运动)。通过对患者手部/脚部麻木、刺痛等症状的评估表明,化疗期间的癌症患者的运动(exercise for cancer patients, EXCAP),即无监督的中等强度步行和抗阻运动,可以降低CIPN症状的严重程度和患病率,尤其是在老年患者中,这是对传统面对面运动干预的补充。

由此可见,单一模式的运动训练是以平衡训练为基础设计运动方案,观察指标常常比较单一。而多模式结合的运动训练综合考虑感觉和运动两大功能,在平衡训练的基础上联合肌力训练、肌耐力训练或有氧训练,以患者所表现的主要CIPN症状为依据,确定平衡功能、运动功能和感觉功能在内的多项评估内容,寻找更高效可靠的康复方案,更好的提高患者生存质量。

2.3 科技发展新模式运动训练

随着技术的进步,交互式运动游戏和虚拟现实系统已被

用于老年人和许多疾病患者的运动控制训练中[24];其优势是能够同时协调视觉和关节运动时的信息传导,通过重复运动练习帮助患者感知运动错误(即期望动作和实际运动动作之间的差异),强化本体感受器的功能。有研究表明基于可穿戴传感器的交互式平衡运动训练可改善患有CIPN的老年癌症患者平衡功能,有研究在22例老年CIPN患者(年龄:70.3±8.7岁)中进行了一项以游戏为基础的互动平衡训练初步研究,包括重复的重心转移和虚拟越障任务,结果显示参与运动训练的患者在站立位时髋关节和踝关节的摆动幅度明显减少,患有CIPN的老年癌症患者通过专门定制的、基于传感器互动的运动训练,可以改善姿势平衡,降低跌倒风险[25]。

3 机制探索

随着癌症早期监测和治疗水平的提高,癌症幸存者人数在迅速增加,据国家癌症中心的最新研究显示[26],2012—2015年间我国癌症年龄标准化5年生存率增长到40.5%,因此提高缓解期患者生存质量,重建新的生活模式是至关重要的。大量研究已经证实运动干预可通过激发大脑产生内啡肽,调节激素水平,达到缓解压力,促进心理健康的目的,并在大学生[27]、中老年人[28]、脑卒中患者[29]、淋巴瘤患者[30]等多人群中得到验证。尽管包括铂类、紫杉烷类在内的多种神经毒性化疗药物诱导的CIPN病理生理机制尚未完全阐明,但背根神经节感觉神经元损伤、线粒体功能受损,周围血管形成改变,以及炎症现象,促炎细胞因子上调,巨噬细胞聚集和小胶质细胞激活等都可能与其相关[31]。运动能够上调包括神经胶质源性神经营养因子、脑源性神经营养因子和胰岛素样生长因子在内的多种保护性神经营养因子的水平,以促进正在成熟和发育中的神经元进行生长、存活和分化[32],以及改变周围神经的血管功能和代谢活动,减轻炎症来缓解CIPN症状[33—34]。有氧运动或耐力训练可以显著改善骨骼肌线粒体功能,且对神经细胞线粒体也有类似的积极影响[35—36]。感觉训练或平衡训练在调节神经肌肉和增强本体感受中发挥关键作用,从而增强骨骼肌力量和姿势控制[37—38]。因此,这些现有的机制为CIPN患者进行运动训练提供了一定的理论基础,让我们相信作为一种辅助治疗方法,运动训练尤其是多种模式结合的运动干预适用于临床情况下的CIPN的治疗。

4 小结

运动干预在缓解CIPN及其副作用方面具有很大的潜力。与单一模式运动训练相比,多模式结合运动训练康复内容更加丰富、范围更加广泛,能够同时兼顾运动和感觉两个方面,对提高CIPN患者的生存质量更有益处。科技发展带来的新模式运动训练不仅能够增加训练的趣味性,使患者更容易集中精力高效完成运动计划,还能够及时精准的反映和纠正患者在运动训练过程中出现的问题,高效输出数据,提高科研效率。但目前还没有用于测量急性或慢性CIPN的标准化仪器,研究者们使用了各种各样的工具来评估CIPN的分期和严重程度,比如体检、感觉神经传导检查、评估问卷调查和主观测量工具,且文献中经常使用一种以上的工具对CIPN的分级、严重程度和对患者日常生活的影响进行评估。对于临床工作来说标准的实践指南和简化的CIPN评估方法可能是亟待解决的问题之一。针对不同表现类型的CIPN患者,许多研究涉及的样本量较小,需要进一步进行样本量较大的前瞻性和随机性试验,且进行更长时间的随访评估,以便为CIPN的管理制定最佳策略,并为未来的临床指导提供强有力的证据基础。

参考文献

[1] Staff NP, Grisold A, Grisold W, et al. Chemotherapy-inducedperipheral neuropathy: a current review[J]. Ann Neurol,2017,81:772—781.

[2] Hui Lin Cheng, Alex Molassiotis. 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-Pacific Journal of Clinical Oncology,2019,15(1):56—62.

[3] Seretny Marta, Currie Gillian L, Sena Emily S, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. Pain,2014,155(12):2461—2470.

[4] Garcia MK, Cohen L, Guo Y, et al. Electroacupuncture for thalidomide/bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a feasibility study[J]. Journal of Hematology & Oncology,2014,7:41.

[5] Brami C, Bao T, Deng G.Natural products and complementary therapies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016, 98:325—334.

[6] Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, et al. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds[J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014,(3):CD005228.

[7] Argyriou AA, Bruna J, Anastopoulou GG, et al. Assessing risk factors of falls in cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity[J]. Supportive Care in Cancer, 2020,28(4):1991—1995.

[8] Lyman Gary H. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network,2009,7(1):99—108.

[9] Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 77:221—240.

[10] Sibylle Loibl, Tomas Skacel, Valentina Nekljudova, et al. Evaluating the impact of relative total dose intensity (RT-DI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic breast cancer- a pooled analysis[J]. BMC Cancer,2011,11(1):131.

[11] Fong DY, Ho JW, Hui BP, et al. Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ, 2012, 344:e70.

[12] Speck RM, Courneya KS, Masse LC, et al. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysi[J]. J Cancer Surviv, 2010, 4:87—100.

[13] Streckmann Fiona, Zopf Eva M, Lehmann Helmar C, et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review[J]. Sports Medicine, 2014, 44(9):1289—1304.

[14] Federica Duregon, Barbara Vendramin, Valentina Bullo, et al. Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: a systematic review[J]. Critical Reviews in Oncology Hematology,2018,121:90—100.

[15] 王悦. 癌症患者化疗所致周围神经病变评估的相关研究[D]. 第四军医大学,2017.

[16] 彭玉晓. 平衡训练对化疗致周围神经病变患者的影响研究[D].河北医科大学,2019.

[17] Jorida Fernandes, Sanjiv Kumar.Effect of lower limb closed kinematic chain exercises on balance in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot study[J]. International Journal of Rehabilitation Research, 2016, 39(4):368—371.

[18] Zimmer Philipp, Trebing Sina, Timmers-Trebing Ursula, et al. Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: a randomized controlled trial[J]. Supportive Care in Cancer,2018,26(2):615—624.

[19] Bland Kelcey A, Kirkham Amy A, Bovard Joshua, et al. Effect of exercise on taxane chemotherapy-induced peripheral neuropathy in women with breast cancer: a randomized controlled trial[J]. Clinical Breast Cancer,2019,19(6):411—422.

[20] Sarah Kneis, Anja Wehrle, Daniela Dalin, et al. A new approach to characterize postural deficits in chemotherapy-induced peripheral neuropathy and to analyze postural adaptions after an exercise intervention[J]. BMC Neurology, 2020,20(1):23.

[21] Fiona Streckmann, Lehmann HC, Balke M, et al. Sensorimotor training and whole-body vibration training have the potential to reduce motor and sensory symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy—a randomized controlled pilot trial[J]. Supportive Care in Cancer,2019,27(7):2471—2478.

[22] Kneis S, Wehrle A, Müller J, et al. It's never too late-balance and endurance training improves functional performance, quality of life, and alleviates neuropathic symptoms in cancer survivors suffering from chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized controlled trial[J]. BMC Cancer,2019,19(1):414.

[23] Kleckner Ian R, Kamen Charles, Gewandter Jennifer S, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial[J]. Supportive Care in Cancer, 2018, 26(4):1019—1028.

[24] de Bruin ED, Schoene D, Pichierri G, et al. Use of virtual reality technique for the training of motor control in the elderly. Some theoretical considerations[J]. Zeitschrift Gerontologie Geriatrie,2010,43(4):229—234.

[25] Schwenk Michael, Grewal Gurtej S, Holloway Dustin, et al. Interactive sensor-based balance training in older cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized controlled trial[J]. Gerontology, 2016, 62(5):553—563.

[26] Zeng Hongmei, Chen Wanqing, Zheng Rongshou, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. The Lancet Global Health,2018,6(5):555—567.

[27] 苏裕盛.初步探讨八段锦对中医院校低年级大学生心理健康的影响[D].福建中医药大学,2014.

[28] 王飞英,倪钰飞,胡鹏.运动干预对258例中老年患者焦虑抑郁情绪改善的影响分析[J].中国处方药,2018,16(12):159—160.

[29] 覃林,韦霞,刘琳,等.太极运动对脑卒中患者运动、情绪及生活质量影响的系统评价和meta分析[J].中国组织工程研究,2016,20(2):297—303.

[30] Streckmann F, Kneis S, Leifert JA, et al. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy[J]. Ann Oncol, 2014, 25(2):493—499.

[31] VA Carozzi, A Canta, A Chiorazzi. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: what do we know about mechanisms?[J]. Neuroscience Letters,2015,596:90—107.

[32] Jae-Sung Park, Ahmet Höke. Treadmill exercise induced functional recovery after peripheral nerve repair is associated with increased levels of neurotrophic factors[J]. PLoS One,2017,9(3):90245.

[33] Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor[J].Psychiatr Res,2015,60:56—64.

[34] Meneses-Echavez JF, Correa-Bautista JE, Gonzalez-Jimenez E, et al. The effect of exercise training on mediators of inflammation in breast cancer survivors: a systematic review with meta-analysis[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25:1009—1017.

[35] Hans Hoppeler, Martin Fluck. Plasticity of skeletal muscle mitochondria: structure and function[J]. Medicine & Science in Sports & Exercise,2003,35(1):95—104.

[36] Steib K, Schaffner I, Jagasia R, et al. Mitochondria modify exercise-induced development of stem celllderived neurons in the adult brain[J].Neurosci, 2014, 34:6624—6633.

[37] Gruber M, Gruber SB, Taube W, et al. Differential effects of ballistic versus sensorimotor training on rate of force development and neural activation in humans[J]. J Strength Cond Res, 2007, 21:274—282.

[38] Granacher U, Gollhofer A, Strass D. Training induced adaptations in characteristics of postural reflexes in elderly men[J]. Gait Posture, 2006, 24:459—466.