

高原环境下紫杉烷类化疗诱导外周神经病变的研究进展

张月¹ 赵玉兰^{2,*}

1 西藏大学医学院 2 西藏自治区人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i5.16516

[摘要] 紫杉烷类药物是临床抗肿瘤的一线药物,对其进行合理应用,可显著延长患者生存期,但其易诱发化疗诱导外周神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)。CIPN临床表现多样(感觉异常、疼痛、运动障碍),机制涉及微管动力学紊乱、线粒体损伤及氧化应激,但目前缺乏特异性干预手段,且个体差异显著。高原环境(海拔>2500m)具有低氧、低压和强紫外线三重胁迫,可通过“能量代谢失衡-血管缺血-氧化炎症”轴放大紫杉烷的神经毒性,使CIPN发生率显著升高,症状更重且恢复更慢。因此,亟需针对高原环境下梳理CIPN机制、临床特征及防治策略,以期指导高原地区肿瘤患者个体化用药。本文系统综述紫杉烷类药物引发CIPN的病理生理机制,重点分析高原环境通过低氧导致的能量代谢失衡、低压引发的血管功能损伤及强紫外线加剧的炎症反应等途径,对CIPN发生发展的影响,阐述高原地区CIPN的临床特征与预防策略,并提出未来研究方向,为高原地区肿瘤患者的安全用药提供参考。

[关键词] 紫杉烷; 高原低氧; 化疗诱导外周神经病变; 个体化防治

中图分类号: R741 **文献标识码:** A

Research Progress on Peripheral Neuropathy Induced by Taxane Chemotherapy in Plateau Environments

Yue Zhang¹ Yulan Zhao^{2,*}

1 The Medical Collegel of Xizang University 2 People's Hospital of Xizang Autonomous Region

[Abstract] To provide a reference for the clinical use of paclitaxel drugs. Taxanes are first-line antitumor drugs that significantly prolong patient survival, but chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) adversely affects long-term quality of life. These neurotoxic manifestations are diverse in presentation and complex in mechanism, with a lack of specific treatment options and significant individual variability. High-altitude regions (elevation > 2,500 m) possess unique geographical conditions characterized by hypoxia, low atmospheric pressure, and intense ultraviolet radiation, which can influence physiological and pathological processes through oxidative stress, inflammatory responses, and energy metabolism disorders. These factors synergize with the neurotoxicity of taxanes. This article systematically reviews the pathophysiological mechanisms of taxane-induced CIPN, with a focus on how the high-altitude environment contributes to CIPN development through hypoxia-induced energy metabolism imbalance, low atmospheric pressure-triggered vascular dysfunction, and intensified inflammatory responses due to strong ultraviolet radiation. It further elaborates on the clinical features and prevention strategies of CIPN in high-altitude regions and proposes future research directions, offering guidance for safe medication use in tumor patients in these areas.

[Key words] Taxane; High-altitude hypoxia; Chemotherapy-induced peripheral neuropathy; Personalized prevention and treatment

1 引言: 紫杉烷类药物与 CIPN 概述

紫杉烷类药物是临床抗肿瘤的“基石”药物,显著提高了病理完全缓解率与总体生存率^[1,2],然而,临床应用常伴随一个严重的副作用CIPN^[3]。高达97%接受紫杉醇治疗的患者会出现周围神经病变,其中超过60%会发展为慢性疾病^[2,4]。CIPN可能在第一

轮化疗中出现,症状通常在化疗停止后改善,或者可能持续1年以上^[3]。在高原地区,其特有的地理环境条件对机体生理病理过程产生深远影响^[5,6]。因此,本文旨在综述紫杉烷类药物对高原地区患者外周神经的影响,为临床实践提供参考。

1.1 紫杉烷类药物的分类

临床常用的紫杉烷类包括紫杉醇及其半合成第二代衍生物多西他赛,以及紫杉醇脂质体、白蛋白结合型紫杉醇、聚合物胶束等改良剂型。上述药物共同构成紫杉烷类抗肿瘤用药体系,广泛用于多种实体瘤治疗^[2]。

1.2 CIPN的定义、临床表现及评估方法

紫杉烷类引起的周围神经病变^{[7][6]},可归纳为三类:其一为感觉轴突病变,其二为运动纤维受累引起肌力减退与步态异常;其三为自主神经受累等^[2]。

为量化CIPN严重程度及其对生活质量的影响,临床常用两大评估体系:

医护人员评定量表:WHO、ECOG、NCI-CTCAE、Ajani分级等;

患者自评量表:如EORTC QLQ-CIPN20。

其中,美国国家癌症研究院《通用不良事件术语标准》(NCI-CTCAE)将CIPN按症状轻重分为1~5级^[8-10]。

2 紫杉烷类药物引起 CIPN 的病理生理机制

紫杉烷类药物引发CIPN的确切机制尚未完全阐明^[2],目前有证据显示多通路协同导致其产生和发展。其中最重要的一个就是微管蛋白功能障碍,微管靶向药物(MTAs)通过与线粒体外膜上的微管蛋白(tubulin)结合,干扰其与电压依赖性阴离子通道的相互作用,导致线粒体膜通透性改变、能量代谢紊乱,最终诱发CIPN^[11]。线粒体损伤以及氧化应激也起到了非常重要的作用,紫杉烷类药物会诱导神经元内部的线粒体紊乱并且产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)进而造成神经元的损伤^[12]。炎症反应、离子通道改变等都和CIPN的发生发展有关。充分了解这些机制可以为CIPN的预防和治疗提供新的方向^[3]。

2.1 微管蛋白功能障碍

紫杉烷类药物与微管蛋白相结合,极大程度上影响了微管的动态平衡,导致快速顺行轴突运输(线粒体、囊泡)和逆行损伤信号回运受阻,从而破坏神经元正常的功能,在神经元修复和再生过程中,紫杉烷类药物造成的微管失稳会影响神经系统的修复。

2.2 线粒体损伤与氧化应激

紫杉烷类药物是通过干扰微管功能,影响线粒体运输以及功能,导致ROS过度产生、氧化应激,最后造成神经元损伤,微管顺行运输功能失效,使轴突最远端线粒体数量减少42%,ATP生成不足,ROS过度,这些共同构成了CIPN发生和发展的重要机制^[13]。

2.3 炎症反应与免疫机制

紫杉烷类可触发“神经-免疫”正反馈环,加剧CIPN。药物诱导神经元变性后释放ATP、HMGB1等损伤相关分子模式(DAMPs),激活驻留巨噬细胞及外周T细胞,导致促炎因子在神经与血清中显著升高;促炎因子通过JNK/MAPK和NF- κ B通路进一步放大轴突线粒体损伤。与此同时,促修复的免疫细胞亦分泌神经营养因子,形成“损伤-修复”动态平衡,但其功能常被紫杉烷诱导的ROS抑制^[10]。

在高原慢性间歇性低氧条件下,缺氧诱导因子-1 α (hypoxia

-inducible factor-1 α , HIF-1 α)稳定性增加,与紫杉烷协同升高ROS,进一步降低线粒体膜电位,使CIPN发生率及严重程度均高于平原。

3 高原环境对外周神经的影响

高原低压、低氧及强辐射构成独特环境簇,低氧即刻激活HIF-1 α 通路,驱动EPO、VEGF上调,促红细胞增多以代偿氧输送;与此同时,HIF-1 α 增强NF- κ B转录,使TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎因子显著升高^[11,12]。低压环境会危害到血管的功能,降低外周神经的供血,加重神经缺氧的情况。炎症+缺氧双重打击降低神经元葡萄糖利用效率,减慢神经传导速度,并破坏轴突微管稳定性。低压本身削弱外周神经血流灌注,进一步加重神经内膜缺氧。长期居住者虽通过“高原习服”(高血红蛋白、高毛细血管密度)维持功能,但紫杉烷额外产生的ROS与线粒体去极化可突破这一代偿阈值,使CIPN发生更早、程度更重。因此要研究高原环境对周围神经的影响,才能够更好的了解紫杉类药物在高原上引发的CIPN。

3.1 低氧对外周神经代谢的影响

三磷酸腺苷(ATP)是生物合成、轴突运输、细胞分裂及运动的直接能量货币,其氧化磷酸化生成严格依赖氧分压,高原低氧抑制电子传递链,会影响神经细胞可能无法产生足够的ATP来支持正常功能。而轴突极性又要求线粒体顺行供应远端末梢,能量缺口因此被几何放大。低氧依次触发“能量代谢障碍-物质代谢紊乱-传导功能损伤”级联,并与紫杉烷形成协同:药物稳定微管、阻断线粒体运输,低氧削减ATP合成,二者叠加使轴突末梢能量枯竭,驱动CIPN发生与进展。低氧与紫杉烷类药物协同,使轴突远端ATP缺口指数级放大,共同驱动CIPN的发生与进展。

3.2 能量代谢通路的适应性重构与病理性失衡

葡萄糖代谢障碍:在低氧条件下,有氧氧化受到抑制,神经元被迫依赖无氧酵解^[14]。无氧酵解还会产生乳酸,导致细胞内pH值降低进一步抑制磷酸果糖激酶活性,加剧了恶性循环。线粒体损伤:低氧环境会导致线粒体受损,抑制其呼吸链功能,进而减少ATP的生成。此外,线粒体损伤还会导致ROS的过量产生,加剧氧化应激反应,从而损害神经元的结构和功能^[15]。供应能量底物利用受限:在氧供不足条件下,酮体、脂肪酸等替代底物的利用也可能受到限制。例如,低氧可能抑制脂肪酸氧化,减少能量供应^[16]。导致代谢过程的发生紊乱:氧化应激加剧和抗氧化系统失衡^[17],同时会影响神经递质的代谢异常,而低氧环境会抑制蛋白质的合成,同时激活蛋白水解系统,导致神经元内蛋白质含量下降,进而影响其结构和功能导致蛋白质稳态失衡^[16],紫杉烷类药物本身即可通过稳定微管抑制施旺细胞延伸;在高原低氧条件下,该抑制作用被放大,CIPN发生率由平原的57-71%升至高原的78-87%($p<0.05$)^[18]。

3.3 高原低压对外周神经血管功能的影响

高原低压对外周神经血管的双重打击可概括为“急性功能性缺血+慢性结构性缺血”,与紫杉烷线粒体-微管毒性形成协同。

高原低压通过两条互补途径加重紫杉烷神经毒性:

(1)急性期:每当气压下降10kPa,吸入氧分压(PiO_2)便降低约20%,动脉血氧饱和度(SaO_2)就会很快降到85%以下;内皮细胞ET-1/NO比值上升2~3倍,外周神经微血管收缩,血流灌注减少30~40%,形成“功能性缺血”。而由于紫杉烷类药物诱导产生的线粒体损伤,将更加降低神经元缺血耐受阈。

(2)慢性期:持续低压低氧诱导VEGF代偿性高表达,但又会造成血管壁平滑肌增生,基底膜增厚,毛细血管密度反而会下降15~25%而产生“结构性缺血”。加上患者在紫杉烷治疗的时候,药物本身就会破坏微管抑制轴突运输,与高原慢性缺血叠加,导致轴突变性,髓鞘脱失,背根神经节细胞凋亡。

3.4强紫外线辐射的协同作用

高原地区紫外线强度是平原的2~3倍,UVB(280~320nm)促使角质形成细胞、施旺细胞ROS爆发,激活NLRP3炎症小体,释放IL-1 β 、IL-18,放大紫杉烷类药物诱发的神经炎症级联反应。并且紫外线会导致DNA损伤加上紫杉类抗肿瘤药物诱导的微管稳定性的叠加,可进一步抑制施旺细胞迁移与髓鞘再形成,可以导致CIPN恢复延缓。

高原地区特有的低氧(能量代谢紊乱)、低压(神经血管缺血)、强紫外线(氧化应激、炎症)三重环境因素,加上紫杉类药物本身具有的微管毒性、线粒体损伤导致的正反馈环路,使得CIPN发生率高、程度重、持续时间长。在高原地区临床应用紫杉烷类药物前应该要先考虑环境的暴露强度,必要时采取间歇吸氧,抗氧化剂或者血管活性药物来防止神经毒性发生。

3.5高原居民外周神经的适应性改变

世居高原($\geq 3000m$, >6 月)者通过“结构-代谢-功能”三重适应抵消慢性低氧,但紫杉烷可将这些代偿转化为瓶颈。长期慢性低氧导致神经纤维和微血管密度增加,会出现“功能性血管增生”,虽可以改善基础灌注,但紫杉烷类药物通过抑制微管聚合来阻止VEGF信号转导,会很快逆转这种适应性优势,造成相对缺血加重^[18]。髓鞘可塑性和神经传导速度改变:低氧可导致施旺细胞表达上调,使得郎飞结旁边 K^+ 外流加快,一定程度上可以抵消髓鞘变薄所带来的传导延缓。紫杉烷可以通过稳定微管来抑制施万细胞的伸长,从而阻止上面的髓鞘-通道重塑,致使传导速度“再下降”。能量代谢与抗氧化适应:高原居民外周神经为了适应能量代谢,糖酵解加强,乳酸生成增多,ATP供应得以保持,线粒体生物发生改变,形成“有氧-无氧混合供能”模式,紫杉烷类药物诱导的线粒体ROS爆发会很快耗尽上调的抗氧化储备,造成“氧化应激阈值”被突破^[11]。

综上,高原世居者的神经适应在紫杉烷作用下由“保护”转为“脆弱”,为高原CIPN高发生率(78~87%)提供了结构-功能-代谢三重解释。

4 高原地区紫杉烷类药物相关CIPN的临床特征

与平原相比,高原独特的环境可以通过“血管-代谢-遗传”三条路径扩大紫杉烷类的神经毒性,其发生率,严重程度和症状谱在高形成上有很大差异高原环境下剂量耐受窗口变窄,神经毒性风险增加。同时高原居民饮食以高饱和脂肪的摄入为主这

会加重紫杉类引起的线粒体膜脂质过氧化,从而加重ROS损伤。

5 高原地区紫杉烷类药物相关CIPN的预防策略

高原人群接受紫杉烷化疗时,应将CIPN预防纳入全程管理^[19]。应定期评估患者的感觉、运动与自主神经功能,要依照CIPN的严重情况,及时调节药量或者更换药物^[20]。具体有药物治疗、物理治疗、心理支持等。未来须开展高原多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验($n \geq 300$),以增加有效性与安全性,并建立海拔分层个体化给药。

6 总结与展望

本文系统梳理了紫杉烷在高原场景下诱发CIPN的病理机制、临床特征与干预策略,但是目前对于高原地区CIPN的研究仍然存在许多不足之处。缺少大规模的流行病学调查,不能准确地评价CIPN在高原地区的发生率及影响因素。而且对高原地区CIPN的预防和治疗,尚缺少有效的办法和策略。可开展随机对照试验,比较抗氧化-能量补偿、低温-针灸联合方案与剂量微调策略,可切实提升高原肿瘤患者生活质量。

7 未来研究方向

针对高原对紫杉烷相关CIPN研究较少的现状,就是要重视加强以下几方面的研究:

①流行病学:需要加强多中心前瞻队列研究,探讨量化海拔、民族、合并症对CIPN发生率/严重程度的影响,并对紫杉烷风险的差异比较其不同。②预防策略:增加对开发兼具微管稳定-线粒体保护-抗氧化三重作用的新型神经保护剂;验证运动、TENS、改良冷疗在高原低氧环境下的有效性以及与平原地区的差异性。③治疗方案:评估现有镇痛/神经营养药物在高原药代动力学变化,探索适合低氧的神经保护新疗法。④个体化治疗:建立高原人群药物基因组-代谢组学数据库研究,将遗传变异、氧化应激标志物纳入CIPN风险预测模型,指导用药选择与剂量调整。

[参考文献]

- [1]Velasco R,Bruna J.Taxane-Induced Peripheral Neurotoxicity[J].Toxics,2015,3(2):152-169.
- [2]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.
- [3]Guo Q,Zhang H,Li X, et al. Risk Factors for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Caused by Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel in Advanced Breast Cancer[J].BioMed Research International, 2022,2022(1):9430952.
- [4]Mahmoud A M A S, El Said N O, Shash E, et al. Prevention of paclitaxel-induced peripheral neuropathy: literature review of potential pharmacological interventions[J]. Future Journal of Pharmaceutical Sciences,2024,10(1):67.
- [5]Kober K M,Lee M,Oshen A,et al.Differential methylation and expression of genes in the hypoxia-inducible factor 1 signaling pathway are associated with paclitaxel-induced

peripheral neuropathy in breast cancer survivors and with preclinical models of chemotherapy-induced neuropathic pain [J]. *Molecular Pain*, 2020, 16: 2068227018.

[6] 国晶, 施金芬, 李珣璠, 等. 高原低氧环境对肿瘤发生发展的影响及其分子机制研究进展 [J]. *生物医学转化*, 2025, 6(2): 86.

[7] Da Costa R, Passos G F, Quintão N L M, et al. Taxane-induced neurotoxicity: Pathophysiology and therapeutic perspectives [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2020, 177(14): 3127-3146.

[8] 侯晓婷, 陆宇晗, 柏冬丽. 化疗致周围神经病变相关测评工具的研究进展 [J]. *中国护理管理*, 2017, 17(1): 128-132.

[9] Cheng H L, 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-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2019, 15(1): 56-62.

[10] 梁翠绿. 紫杉烷类致周围神经病变的影响因素及11种药物预防神经病变疗效的网状meta分析 [D]. 福建医科大学药学, 2021.

[11] Rovini A. Tubulin-VDAC Interaction: Molecular Basis for Mitochondrial Dysfunction in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy [J]. *Frontiers in Physiology*, 2019, 10: 671.

[12] Fidanboyu M, Griffiths L A, Flatters S J. Global inhibition of reactive oxygen species (ROS) inhibits paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25212.

[13] Flatters S, 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.

[14] Lim T K Y, Shi X Q, Johnson J M, et al. Peripheral Nerve Injury Induces Persistent Vascular Dysfunction and Endoneurial Hypoxia, Contributing to the Genesis of Neuropathic Pain [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2015, 35(8): 3346-3359.

[15] Huan Y, Quan H, Jia B, et al. High-altitude cerebral hypoxia promotes mitochondrial dysfunction and apoptosis of mouse neurons [J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2023, 16: 1216947.

[16] Thomas P K, King R H, Feng S F, et al. Neurological manifestations in chronic mountain sickness: the burning feet-burning hands syndrome [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69(4): 447-452.

[17] André-Lévigne D, Pignel R, Boet S, et al. Role of Oxygen and Its Radicals in Peripheral Nerve Regeneration: From Hypoxia to Physoxia to Hyperoxia [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(4): 2030.

[18] Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(6): 1451.

[19] 王薇. 紫杉类药物所致周围神经病变免疫炎症机制研究进展_刘淑娟 [J]. *陕西医学杂志 (Shaanxi Medical Journal)*, 2022, 51(4).

[20] 田璐主要作者. 紫杉醇脂质体与紫杉醇治疗乳腺癌有效性和安全性的Meta分析 [J]. 2019, 22(1).

作者简介:

张月(1990--), 女, 汉族, 河南周口人, 硕士, 研究方向: 高原肿瘤药理学与个体化治疗。