

腓肠神经传导速度检测在评估奥沙利铂诱导性周围神经病中的价值

阎欣¹, 刘晓阳², 杨星昱², 韩云鹏³

(大连市第三人民医院 1. 医务科, 2. 神经电生理科, 3. 影像科, 辽宁 大连 116033)

[摘要] **目的** 通过腓肠神经传导速度检测技术评估慢性奥沙利铂诱导性周围神经病(oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OXLIPN)患者感觉神经功能。**方法** 选择 2017 年 6 月至 2018 年 5 月经病理证实为消化道恶性肿瘤, 且计划实施奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)方案治疗的患者, 分别于化疗前及化疗 6 周期结束后半年进行腓肠神经传导速度检查, 记录峰峰值波幅(amplitude of sensory nerve action potential, a-SNAP)、传导速度(sensory conduction velocity, SCV), 同时分析患者化疗前后总神经病评分量表临床版(clinical version of the total neuropathy score, TNSc)评分情况, 对 OXLIPN 患者及其化疗前后神经损害程度进行量化评估。**结果** 对比同一患者化疗前后腓肠神经 a-SNAP 波幅下降率的百分比, 按下降比率将患者分为 3 组, 第 1 组腓肠神经 a-SNAP 下降为 70% 以内, 共 11 例(34%); 第 2 组腓肠神经 a-SNAP 下降为 70%~90%, 共 13 例(41%); 第 3 组腓肠神经 a-SNAP 下降为 90% 以上, 共 8 例(25%), 第 2 组患者比例最高。所有入组患者化疗后腓肠神经波幅较化疗前均有减低, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。化疗后各组腓肠神经 SCV 较化疗前减低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。化疗前后患者进行 TNSc 量表评估, 其中感觉症状, 针刺觉, 腱反射, 自主神经症状, 振动觉异常率较化疗前增加, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 腓肠神经传导速度检查技术可以敏感地客观评价 OXLIPN 的轴索损害情况, 为 OXLIPN 神经毒性反应程度分级提供敏感指标。

[关键词] 腓肠神经; 奥沙利铂; 神经传导速度检查

[中图分类号] R741.04 **[文献标志码]** A **文章编号:** 1671-7295(2020)03-0215-04

Clinical value of sural nerve conduction velocity measurement in the evaluation of oxaliplatin induced peripheral neuropathy

YAN Xin¹, LIU Xiaoyang², YANG Xingyu², HAN Yunpeng³

(1. Medical Department, 2. Department of Electrophysiology Science, 3. Radiology Section, Dalian Third People's Hospital, Dalian 116033, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the sensory nerve function of patients with oxaliplatin-induced peripheral neuropathy (OXLIPN) by sural nerve conduction velocity detection. **Methods** Patients with pathologically confirmed malignant tumors of the digestive tract and planned for XELOX adjuvant program were selected for examination of sural nerve conduction velocity before chemotherapy and half a year after completion of 6 cycles of chemotherapy. The amplitude (AMP) and conduction velocity were recorded. Clinical version of the Total Neuropathy Score (TNSc) before and after chemotherapy was analyzed, and the nerve damage degree of OXLIPN patients before and after chemotherapy was quantitatively evaluated. **Results** By comparing the percentage of a-snap amplitude decline rate of sural nerve before and after chemotherapy in the same patient, the patients were divided into 3 groups according to the decline rate, including group 1 (11 patients, 34%) with a sural nerve a-snap decline rate less than 70%, group 2 (13 patients, 41%) with a decline rate 70%–90%, and group 3 (8 patients, 25%) with a decline more than 90%. The sural nerve amplitude of all enrolled patients decreased after chemo-

基金项目:辽宁省科学计划指导项目(20170540212)

第一作者简介:阎欣(1980-),女,主治医师。E-mail:smartstar213@sina.com

通信作者:刘晓阳,主治医师。E-mail:hanweiqi1981@163.com

therapy compared with that before chemotherapy, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). After chemotherapy, sural nerve SCV of each group decreased compared with that before chemotherapy, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Patients were evaluated by TNSc scale before and after chemotherapy, among which sensory symptoms, acupuncture sensation, tendon reflex, autonomic nerve symptoms, and abnormal rates of vibration sensation increased compared with those before chemotherapy ($P < 0.05$). **Conclusion** Sural nerve conduction velocity can be used to evaluate axonal damage of OXLIPN sensitively and objectively, and provide a sensitive index for grading of OXLIPN neurotoxic reaction.

[**Keywords**] sural nerve; oxaliplatin; nerve conduction studies

研究显示近些年来我国恶性肿瘤的发病率和死亡率呈持续增长趋势^[1]。目前随着医疗技术的进步,肿瘤患者生存率较过去大有提高,但一些化疗相关不良反应仍影响着患者的日常生活。化疗药物诱导性周围神经病变(chemotherapy drugs induced peripheral neuropathy, CIPN)主要指一组剂量依赖性肿瘤化疗药物诱导的周围神经病变。奥沙利铂是第三代铂类衍生物,主要用于胃肠道肿瘤的术后辅助化疗或转移后一线化疗^[2]。奥沙利铂常见的毒性之一表现为化疗期间以及化疗结束后出现周围神经损害^[3-5],对许多肿瘤患者的日常生活质量产生严重影响^[6]。目前神经传导检查(nerve conduction studies, NCS)已经广泛应用于评价糖尿病的周围神经损害^[7],但针对于该腓肠神经传导速度用于评价慢性奥沙利铂诱导性周围神经病(oxaliplatin-induced peripheral neuropathy, OXLIPN)的相关报道较少。本研究对比化疗前后胃肠道肿瘤患者的腓肠神经传导速度检查结果,客观评估化疗患者神经功能,对慢性 OXLIPN 的诊断提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 6 月至 2018 年 5 月就诊于大连市第三人民医院的经病理证实为消化道恶性肿瘤并且计划实施 XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)^[8] 方案治疗的患者,每周期应用维生素 B 族营养神经。肝肾功能正常,预计生存期 > 1 年。排除标准:既往糖尿病、周围神经病、酗酒、导致周围神经病的其他病因。本研究通过大连市第三人民医院伦理委员会批准,所有入组患者均自愿加入并签署知情同意书。计划入组 40 例,其中 3 例更改化疗方案,3 例中途退出,2 例死亡。共计 32 例患者最终完成研究,男 14 例,女 18 例,年龄(56.20 ± 10.09)岁。

1.2 腓肠神经传导速度检查方法

对符合入组标准的患者,分别于化疗前及化疗 6 周期结束后半年进行腓肠神经传导速度检查,记录峰峰值波幅(amplitude of sensory nerve action

potential, a-SNAP)、传导速度(sensory conduction velocity, SCV),同时对所有患者化疗前后进行总神经病评分量表临床版(clinical version of the total neuropathy score, TNSc)评估。

检测设备:选用丹麦 Alpine 肌电图/诱发电位仪。在正式试验前,对其进行校准,保证结果可靠性及准确性。受试者仰卧位,尽量保持身体放松,其中记录电极位于外踝处,刺激电极位于小腿中下 1/3 处,接地电极位于记录电极与刺激电极之间。电极安放前进行皮肤清洁,本研究对所有患者采用 95% 酒精进行电极放置位置的皮肤脱脂。接通电极,反复多次叠加,记录引出的波形。检测指标分析:测试波形中出现的负向波即为腓肠神经感觉神经波形,记录峰峰值波幅(a-SNAP)、传导速度(SCV)。为保证结果准确性,本研究入组所有患者化疗前后腓肠神经神经传导检查由同一名神经电生理医师完成,所有患者量表评分由同一名神经内科医师完成。

1.3 统计学方法

应用统计软件 SPSS 21.0 进行统计学分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,若数据符合正态分布,应用 t 检验,若非正态分布,采用秩和检验,计数资料应用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 神经传导检查结果

对比同一患者化疗前后腓肠神经 a-SNAP 下降率的百分比,再按下降比率将患者分为 3 组,第 1 组腓肠神经 a-SNAP 下降为 70% 以内,共 11 例(34%);第 2 组:腓肠神经 a-SNAP 下降为 70% ~ 90%,共 13 例(41%);第 3 组:腓肠神经 a-SNAP 下降为 90% 以上,共 8 例(25%),其中第 2 组比例最高。见表 1。本组中 1 例患者化疗前与化疗后左侧腓肠神经传导速度的检查结果见图 1。3 组患者化疗结束半年后均出现腓肠神经 a-SNAP 减低,SCV 减慢,与化疗前相比差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。见表 1。

表 1 化疗前及化疗结束半年神经传导检查结果比较

Tab 1 Nerve conduction before and half a year after chemotherapy

组别	数量(足) [n(%)]	腓肠神经 SCV(m/s)			腓肠神经 a-SNAP(mV)		
		化疗前	化疗后	P	化疗前	化疗后	P
第 1 组	22(34)	56.91±5.16	55.35±3.69	<0.05	15.96±7.62	8.06±4.05	<0.01
第 2 组	26(41)	56.60±5.89	54.97±4.70	<0.05	16.57±6.08	3.21±1.53	<0.01
第 3 组	16(25)	58.15±6.00	56.34±6.00	<0.05	12.41±7.81	0.71±0.96	<0.01

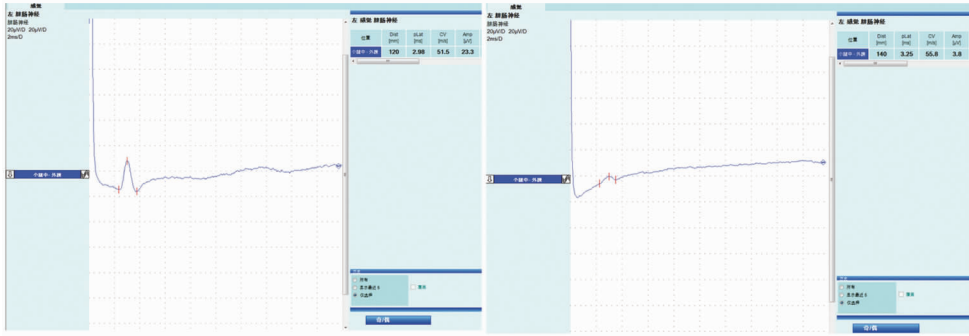


图 1 患者,男,52 岁,Ⅲ期胃癌。化疗前与化疗后半年左侧腓肠神经传导速度检查结果
Fig 1 Male, 52-year old, the picture showed results of left sural nerve conduction velocity before chemotherapy and six months after chemotherapy

2.2 TNSc 评估结果

化疗前入组患者 TNSc 评分在 0~3 分,主要表现为自主神经症状(便秘、腹泻等)和腱反射减退。化疗结束后再次对患者进行 TNSc 量表评估,评分在 2~13 分,主要是感觉症状(28/32),针刺觉减退

(28/32),腱反射减弱或消失(18/32),自主神经症状(22/32),振动觉减退(10/32),以上评分较化疗前相比,差异具有统计学意义, $P < 0.05$ 。运动症状和肌力较化疗前无变化,差异无统计学意义。见表 2。

表 2 化疗前与化疗结束后半年 TNSc 评分情况

Tab 2 TNSc score before and half a year after chemotherapy

时间	n	感觉症状	针刺觉减退	腱反射异常	自主神经症状	振动觉减退	运动症状	肌力改变
化疗前	32	5(15.6)	5(15.6)	1(3.1)	8(25)	0(0)	0	0
化疗后	32	28(87.5) ¹⁾	28(87.5) ¹⁾	18(56.2) ¹⁾	22(68.8) ¹⁾	10(31.3) ¹⁾	0	0

1) 与化疗前相比, $P < 0.05$

3 讨论

研究显示,铂类化疗药物的第三代衍生物——奥沙利铂没有像其他铂类化合物同等程度剂量限制性的骨髓毒性和肾毒性,因此目前临床将奥沙利铂主要应用在结直肠癌术后辅助化疗或转移后的一线化疗。但也有研究报道奥沙利铂会诱导产生很明显的周围神经毒性^[9],其神经毒性分为两类,一类是急性神经毒性,通常在给药后 1~2 天出现四肢感觉异常,发生率为 65%~98%左右,主要表现为四肢末梢麻木、可伴有蚁走感、异物感及针刺感,部分患者会出现痛性痉挛,严重患者在遇冷刺激时会出现咽喉部感觉麻木甚至急性喉头痉挛,此类症状一旦持续存在并加重,会危及肿瘤患者生命。但通常在治疗间歇期这类症状会减轻,时间一般不超过 1 周^[10-11]。另一类是慢性神经毒性,研究表明,这种患者通常会出现四肢远

端对称性、感觉性周围神经病,在化疗结束后约有 50%~80%患者发生慢性 OXLIPN,影响患者的生活质量^[12-13]。慢性积累性神经毒性的发生与药物累积剂量呈密切相关性,与急性神经毒性不同的是此类症状不受冷刺激触发影响但是恢复时间较长,部分患者在停药后可逐渐恢复,少部分患者感觉异常症状会持续存在。奥沙利铂慢性 OXLIPN 是一种主要累及患者肢体感觉神经出现轴索性损害的周围神经病,主要临床表现为四肢末端长度依赖性感觉异常^[14]。有研究发现,慢性 OXLIPN 主要表现为自足起始的手足末梢麻木,病情呈进展性,麻木同时逐渐向近端进展。神经系统查体发现四肢末梢感觉减退或异常,严重者可伴有腱反射减弱。化疗后患者出现的口干以及排汗排便异常等自主神经功能障碍也应属于慢性 OXLIPN^[15]。

依据神经解剖原理和神经电生理特征,神经传

导速度检查应运而生,是一项针对周围神经功能状态进行评估和分析的检查^[16],该检查由于其独有的无创性、结果可靠性及数据量化性等优点在临床广泛应用,为临床感觉和运动神经元病、神经根病、肌肉病变以及其他原因(包括药物性、中毒性等)所导致的周围神经损害等疾病的诊断提供了可靠客观性的依据,同时也为周围神经疾病病情变化提供客观指标,是任何其他检查不可取代的^[17]。神经传导速度检查目前是公认的糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy,DPN)诊断最敏感的检测手段,其中传导速度反映髓鞘功能,波幅反映轴索情况,同时由于运动神经代偿能力强,所以在周围神经病变(peripheral neuropathy,PN)早期感觉神经损害较运动神经损害出现的早且明显^[18]。有研究表明,PN最初表现为下肢感觉神经传导速度的改变,相比之下,下肢运动神经及上肢感觉神经变化不明显^[19],因此腓肠神经作为下肢感觉神经,其a-SNAP及SCV变化在疾病早期较敏感,可以作为本研究观察指标。

本研究结果显示,对比化疗前的双侧腓肠神经a-SNAP,化疗后波幅明显降低。按照同一患者化疗前后同一下肢腓肠神经a-SNAP波幅下降率的百分比将患者分为3组,第1组腓肠神经a-SNAP下降为70%以内,占总人数34%;第2组腓肠神经a-SNAP下降为,占总人数41%;第3组腓肠神经a-SNAP下降为腓肠神经a-SNAP下降为90%以上,占总人数25%。由此可见化疗后多数患者腓肠神经a-SNAP下降为70%~90%。相比之下,化疗后腓肠神经a-SNAP下降较SCV变化更明显,说明OXLIPN对周围神经以轴索损害为主。在TNSc评分方面,化疗前肿瘤患者出现一些诸如便秘、腹泻、盗汗等自主神经症状和腱反射减退,评分在0~3分。在化疗结束后再次对患者进行TNSc量表评估,评分在2~13分,出现最多的症状集中在感觉症状(28/32)、针刺觉减退(28/32)及自主神经症状(22/32)。而化疗前后患者运动症状和肌力变化不明显。以上两种方法均说明化疗后患者出现感觉神经损害,但腓肠神经传导速度可以确切评价化疗后神经损伤程度,为早期慢性OXLIPN提供客观依据,具有临床意义。

综上所述,奥沙利铂可导致慢性周围神经损害,腓肠神经周围神经传导速度检查可以在肿瘤患者尚未出现明显的临床症状前就能帮助临床筛查出外周神经的损害,相对于临床神经量表评估能够更早期更确切地量化评价奥沙利铂周围神经毒性,为临床

周围神经毒性预防及治疗指导用药,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: globocan 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917. DOI:10.1002/ijc.25516.
- [2] Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the multicenter international study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(27): 3353-3360. DOI:10.1200/jco.2012.42.5645.
- [3] Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, et al. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage[J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34:368-377.
- [4] Land SR, Kopec JA, Cecchini RS, et al. Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25:2205-2211.
- [5] Briani C, Argyriou AA, Izquierdo C, et al. Long-term course of oxaliplatin-induced polyneuropathy: a prospective 2-year follow-up study[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2014, 19:299-306.
- [6] Beijers A, Mols F, Dercksen W, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and impact on quality of life 6 months after treatment with chemotherapy[J]. *J Community Support Oncol*, 2014, 12(11): 401-406. DOI:10.12788/jcso.0086.
- [7] 蒋晓宇,许晓薇,刘建华.神经传导速度对糖尿病周围神经病变的诊断价值[J]. *医学理论与实践*, 2009, 22(4): 454. DOI:10.19381/j.issn.1001-7585.2009.04.060.
- [8] Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12): 2006-2012. DOI:10.1200/jco.2007.14.9898.
- [9] Cassidy J, Misset JL. Oxaliplatin-related side effects: characteristics and management[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29:11-20.
- [10] Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, et al. Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity[J]. *Cancer*, 2013, 119(2): 438-444. DOI:10.1002/cncr.27732.

- dysfunction in patients with benign paroxysmal positional vertigo[J]. *Otol Neurotol*, 2006, 27:92.
- [10] 李艳成, 庄建华, 徐瑾, 等. 良性阵发性位置性眩晕患者 326 例临床特征分析[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(6):414-417.
- [11] Furman JM, Raz Y, Whitney SL. Geriatric vestibulopathy assessment and management[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 18(5): 386-391. DOI:10.1097/moo.0b013e32833ce5a6.
- [12] 王红星, 陈兴时, 白培深. 感觉门控 P50 在精神分裂症研究中的应用[J]. *中华精神科杂志*, 2002, 35(2): 64-67.
- [13] 谢志兵, 梁美玲. 焦虑症患者认知电位 P300 及感觉门控 P50 特点[J]. *四川精神卫生*, 2015, 28(1): 25-27.
- [14] 王邵昌, 李长安, 金艺峰. 帕罗西汀治疗对焦虑障碍患者感觉门控 P50 的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2015, 37(2):148-150.
- [15] Wu R, Song L, Jian Lü, et al. Prepulse inhibition of startle reflex in schizophrenics and healthy adults[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(11):823-826.
- [16] Tian LT, Kuang WH, Yue LL, et al. Effects of escitalopram with a Chinese traditional compound Ji-uwizhenxin-keli on mismatch negativity and P50 in patients with major depressive disorders[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 1935-1941. DOI:10.2147/ndt.s104020.
- [17] 段敬利, 潘伟盟, 杜好瑞, 等. 注意缺陷多动障碍患儿执行功能和感觉门控功能分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(31):69-73.
- (收稿日期:2019-12-19;修回日期:2020-05-12)
-
- (上接第 218 页)
- [11] Lehky TJ, Leonard GD, Wilson RH, et al. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: acute hyperexcitability and chronic neuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2004, 29(3): 387-392. DOI:10.1002/mus.10559.
- [12] Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update[J]. *Crit Rev Oncol*, 2012, 82(1): 51-77. DOI:10.1016/j.critrevonc.2011.04.012.
- [13] Velasco R, Bruna J, Briani C, et al. Early predictors of oxaliplatin-induced cumulative neuropathy in colorectal cancer patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(4): 392-398. DOI:10.1136/jnnp-2013-305334.
- [14] Krøigård T, Schrøder H D, Qvortrup C, et al. Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies[J]. *European journal of neurology*, 2014, 21(4):623-629.
- [15] 刘立芝, 伍建宇, 吴志勇. 奥沙利铂诱导性周围神经病的临床及电生理观察[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(13):1021-1025.
- [16] Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, et al. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures[J]. *Semin Oncol*, 2002, 29(5): 21-33. DOI:10.1016/s0093-7754(02)90017-5.
- [17] Petropoulos IN, Ferdousi M, Marshall A, et al. The inferior whorl for detecting diabetic peripheral neuropathy using corneal confocal microscopy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(4): 2498. DOI:10.1167/iovs.14-15919.
- [18] 张宏颖, 苏海玉, 王永锟, 等. 神经传导速度检测在糖尿病周围神经病变疾病诊断及效果评估的应用价值[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(12): 2112-2114.
- [19] 滕常青, 王颜刚. HUA 及 HUA 合并糖脂代谢紊乱与周围神经病变的关联研究[J]. *贵州医药*, 2017, 41(1): 32-34.
- (收稿日期:2019-11-28;修回日期:2020-04-02)