



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2026.05.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.05.004>

· 综述与讲座 ·

多发性骨髓瘤周围神经病:从预防、评估到治疗的全程策略

李晓哲 李娟

[摘要] 周围神经病(PN)是多发性骨髓瘤(MM)常见且棘手的治疗相关并发症,既可由疾病本身引起,也可由抗骨髓瘤药物诱发,其中以蛋白酶体抑制剂(PIs)及免疫调节剂(IMiDs)相关神经毒性最具代表性,新型免疫治疗[抗体药物偶联物(ADC)、嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)及双特异性抗体]相关周围神经毒性也逐渐得到重视。PN常表现为远端对称性感觉性轴索神经病及神经病理性疼痛,发病机制涉及线粒体功能障碍、离子通道异常及神经炎症等多重病理过程。PN明显降低患者生活质量,并常迫使患者减量或停药,间接影响抗MM疗效。本文综述了MM相关PN的分类、流行病学、危险因素及评估方法,重点阐述了涵盖基线风险评估、治疗方案优化、动态监测、规范化药物及非药物干预的全程管理策略,以期为临床实践提供参考。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 周围神经病; 硼替佐米; 神经病理性疼痛; 全程管理

[中图分类号] R733.3

[文献标识码] A

多发性骨髓瘤(MM)是一种以骨髓内单克隆浆细胞异常增殖及大量单克隆 Ig(M 蛋白)产生为特征的恶性血液系统肿瘤,临床主要表现为骨质破坏、贫血、肾功能损害及高钙血症等。近年来,以蛋白酶体抑制剂(PIs)、免疫调节剂(IMiDs)、免疫治疗[单克隆抗体、抗体药物偶联物(ADC)、双特异性抗体及嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)]为代表的新型治疗手段显著延长了MM患者总生存期,疾病逐步向可长期控制的慢性病转变^[1]。然而,疗效提升所带来的治疗相关毒性问题日益凸显,其中周围神经病(PN)已成为最常见且最具临床挑战性的非血液学不良反应之一。

MM相关周围神经病(MMPN)指MM病程中出现的任何形式的PN,具有疾病相关和治疗相关的双重病因。一方面,单克隆Ig沉积、淀粉样变性、抗髓鞘相关糖蛋白IgM抗体、细胞因子介导的损伤等可直接或间接损伤周围神经,构成疾病相关性PN;另一方面,多种抗MM药物可引起治疗相关性PN,其中尤以PIs及IMiDs相关神经毒性最为常见^[2]。临床上,MMPN以远端对称性感觉性轴索神经病及神经病理性疼痛为主要表现,运动神经及自主神经受累相对少见。根据诊断方式的不同,MM病程中PN发生率可高达54%,且

明显降低患者生活质量,还可迫使约12%~29%患者减量、15%~24%患者暂时停药、5%~22%患者永久停用相关药物,间接影响MM的缓解深度与生存获益^[3-4]。鉴于MMPN在发病机制、危险因素、临床表现及处理策略上的复杂性,建立从基线风险评估、治疗方案优化、动态监测到规范化药物及非药物干预的全程管理体系尤为迫切。本文系统综述了MMPN相关研究进展,旨在为临床实践提供参考。

一、MMPN 的分类、临床特征及流行病学

MMPN可分为疾病相关性PN与治疗相关性PN两大类,二者在发病机制、临床表现及预后方面存在差异,临床实践中常共存。

1. 疾病相关性PN:初诊MM患者PN发生率因评估方法不同报道为1%~20%,临床表现异质性强^[5],部分为慢性对称性感觉运动性轴索神经病;部分可类似慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病(CIDP)。继发于轻链型(AL)淀粉样变性累及周围神经者约占15%~20%,以痛性、长度依赖性轴索神经病为主,常伴自主神经功能障碍及腕管综合征;对出现不明原因PN、尤其合并自主神经症状的患者,需警惕AL淀粉样变性。POEMS综合征可在MM病程中重叠出现,合并进展性多发性感觉运动性神经病。需特别指出,一项大型人群研究结果显示,意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(MGUS)患者发生PN的风险较对照组人群升高

4 倍以上, CIDP 的相对风险为 5.9 倍(95% CI 1.2 ~ 28.4)^[5-6]; 在不明原因 PN 患者中, 高达 10% 的患者可检测到 M 蛋白。因此, 对所有不明原因的 PN 患者应常规行血清蛋白电泳及血清游离轻链(sFLC)检测, 同时建议所有 MM 患者均应筛查 PN 症状与体征。

2. 治疗相关性 PN: 治疗相关性 PN 是 MMPN 中最常见且临床影响最大的类型, 主要与 PIs 及 IMiDs 的神经毒性有关; 近年随着免疫治疗在 MM 领域的广泛应用, ADC、CAR-T 及双特异性抗体相关神经毒性也逐渐受到关注。各类药物在神经毒性发生率、临床特征及可逆性方面均存在显著差异。

(1) PIs 相关 PN: 硼替佐米诱导的 PN(BIPN) 以小纤维受累为主的疼痛性、长度依赖性感觉神经病为特征。患者多主诉肢端麻木、刺痛、烧灼样或电击样疼痛, 伴感觉异常与痛觉过敏; 体格检查可见肢体远端痛觉、温觉及振动觉减退, 踝反射减弱或消失。严重者可出现肌肉萎缩、本体感觉减退、足下垂、共济失调和步态障碍。Ⅲ期临床试验中 BIPN 总体发生率为 8% ~ 81% (中位发生率约 38%), ≥3 级 PN 发生率为 1% ~ 33% (中位发生率约 8%)。BIPN 多于治疗的前几个周期出现, 中位发生时间为 2 ~ 3 个月, 累积剂量达 30 ~ 45 mg/m² 时风险趋于平台^[7]。BIPN 具一定可逆性, 及时减量或停药后约 60% ~ 80% 的患者可在 3 ~ 4 个月内获得不同程度缓解。约 20% 的患者在停药后可能出现短暂的症状加重, 即“反弹现象”。卡非佐米为不可逆 PIs, 对构成型蛋白酶体具有更高的选择性, 脱靶效应较少; 临床研究显示, 其神经毒性显著低于硼替佐米, 头对头Ⅲ期临床试验显示其 ≥2 级 PN 发生率仅为 6%, ≥3 级迟发性神经毒性事件极为罕见^[8]。伊沙佐米作为首个口服 PIs, PN 总体发生率约为 12% ~ 27%, ≥3 级 PN 发生率低于 3%^[9]。

(2) IMiDs 相关 PN: 沙利度胺诱导的 PN(TIPN) 呈对称性长度依赖性感觉或感觉运动性轴索神经病, 起病隐匿, 数月后逐渐显现手套-袜套样感觉异常。与 BIPN 相比, TIPN 恢复更差; 累积剂量 > 20 g 时风险显著增加; 中位日剂量 > 150 mg 与 TIPN 发生风险密切相关。TIPN 发生率为 25% ~ 75%, 约 25% 的患者无法完全恢复^[10]。来那度胺与泊马度胺通过结构优化降低对微管蛋白亲和力, 减少了对神经细胞的直接毒性; 来那度胺相关 PN 发生率约为 5% ~ 10%, 已成为需规避神经毒性患者的首选 IMiDs; 泊马度胺 PN 发生率约为 11% ~ 15%, 既往研究显示, 因 PN 无法耐受沙利度胺或硼替佐米者通常对泊马度胺耐受良好^[11]。

(3) 免疫治疗相关 PN: CD38 单抗本身不额外增加 PN 发生率, 但需警惕与神经毒性药物联用时的叠

加效应。随着 CAR-T 治疗及双特异性抗体的广泛应用, 其神经毒性日益受关注。此类疗法的急性神经毒性以免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)等中枢神经系统受累为主, 但治疗后数周至数月可出现迟发性 PN, 相对罕见; 在接受 B 细胞成熟抗原(BCMA) CAR-T 治疗后, 已有患者出现急性运动感觉轴索神经病(AMSAN)及吉兰-巴雷样综合征^[12]。其机制可能涉及免疫介导的轴索损伤, 但直接的抗原特异性毒性尚未得到证实; 此外, 淋巴细胞清除方案中的氟达拉滨毒性亦可能是重要的促发因素^[13]。靶向 BCMA 的双特异性抗体类药物的临床研究结果显示, PN 发生率为 17.1% (其中 3 ~ 4 级为 0.8%), 其中感觉神经病变、感觉异常和步态障碍较为常见; 同时, 发生 PN 的患者中 47.6% 有神经病变史^[14]。ADC 作为一种日益广泛应用的抗肿瘤治疗手段, 已知可引起包括神经系统不良事件在内的多种临床毒性。ADC 治疗后可出现多发性神经病(轴索性及脱髓鞘性)、周围性运动、感觉及混合性神经病变、吉兰-巴雷综合征及自主神经病变。一项 Meta 分析结果显示, ADC 相关 PN 的总体发生率约为 40%, ≥3 级 PN 感觉减退发生率约为 23%; 在所有接受 ADC 治疗且评估的患者中, 有 14.5% 的患者因感觉神经病变导致中止治疗^[15]。与 PIs 或 IMiDs 相关 PN 不同, ADC 相关 PN 起病更为延迟, 通常在治疗开始后数周至数月出现, 中位时间约 4 个月。随着 ADC 类药物(如针对 BCMA 的 belantamab mafodotin)在 MM 及其他血液肿瘤中的应用扩展, 临床实践中应对此类迟发性神经毒性事件保持警惕^[16]。

(4) 其他药物: 长春新碱等传统化疗药物因神经毒性较高, 在 MM 一线治疗中的应用已明显减少。核输出蛋白 1(XPO1)抑制剂塞利尼索可引发 PN, 但总体发生率较低, 且症状进展相对缓慢^[17]。

二、MMPN 的危险因素

MMPN 的危险因素可归为治疗相关、患者相关、遗传易感性及生物标志物等方面。

1. 治疗相关因素: 药物暴露方式是治疗相关 PN 最核心的可干预危险因素。总体而言, 单次剂量及累积剂量越高、给药方案越密集, PN 发生的风险越大。以硼替佐米为例, BIPN 通常在累积剂量达到 16.3 ~ 26.0 mg/m² 时开始出现, 至 30.0 ~ 45.0 mg/m² 时风险趋于平台。给药频率亦显著影响神经毒性, 每周 2 次方案较每周 1 次明显增加 BIPN 发生率(28% 比 8%)。此外, 给药途径对毒性具有重要影响, 皮下注射较静脉注射可使 BIPN 总体发生率降低约 15%, 且不影响疗效^[18]。联合用药同样是重要影响因素, 硼替佐米与其

他神经毒性药物(如沙利度胺)联用可显著加重 PN;某些通过细胞色素 P450 酶系统代谢药物(如唑类抗真菌药物)可增加硼替佐米血药浓度,从而提高 BIPN 发生风险。相比之下,同步应用地塞米松可能通过抗炎作用在一定程度上减轻 BIPN 严重程度^[4]。

2. 患者相关因素:患者基础状态对 PN 的发生具有重要影响。其中,基线已存在 PN 是目前公认最重要的危险因素之一,VISTA 研究亚组分析显示,基线 1 级 PN 患者中约 61% 在治疗中出现加重;该类 PN 可来源于 MM 本身(如淀粉样变性、POEMS 综合征)或合并疾病(如糖尿病、酒精依赖综合征、维生素 B₁₂ 缺乏症、甲状腺功能减退症等)^[19]。此外,PN 发生与疾病负荷及营养状态同样相关,如疾病分期较晚、低白蛋白血症、肌酐清除率下降等均与 MMPN 发生风险增加相关。生活方式因素方面,肥胖及长期吸烟可能增加神经毒性易感性。年龄因素的影响尚存在争议:尽管部分早期研究提示高龄(>65 岁)患者 BIPN 发生率较高,但后续大规模临床研究未能一致证实这一关联^[20];一些学者认为,高龄患者 PN 风险增加更多与其合并症负担增加有关,而非年龄本身所致^[21]。此外,有个别研究提示男性可能对 BIPN 更为敏感^[22],但证据仍有限。

3. 遗传易感性及潜在生物标志物:近年来,全基因组关联研究(GWAS)结果提示遗传因素在治疗相关 PN 发生中可能发挥重要作用。多种单核苷酸多态性(SNP)被证实与 BIPN 易感性相关,如 *PKNOX1* 基因多态性、*CBS* 基因变异(可能通过影响 H₂S 信号通路参与神经损伤)、*ASIC2* 内含子变异(与机械性痛觉相关)、*SMOC2* 基因变异及细胞色素 P450 同工酶多态性(影响药物代谢)等^[23]。上述发现提示,个体遗传背景可能通过调控神经修复、炎症反应及药物代谢等途径影响 PN 发生风险。部分循环生物标志物已被探索并用于 MMPN 早期预测与动态监测,包括炎症因子[IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-8、IL-2]升高、代谢相关指标(如同型半胱氨酸及 sirtuin 3)升高、神经丝轻链(NfL)升高(提示轴索损伤)、维生素 D 缺乏等;尽管上述指标具有一定研究前景,但其在临床中的应用仍需进一步验证^[24]。

三、MMPN 的发病机制

MMPN 的发病机制复杂,涉及疾病本身与治疗毒性的多重通路。

1. 疾病相关 PN 机制主要包括:(1)骨髓瘤骨病或肿瘤直接压迫、浸润神经根;(2)M 蛋白介导的免疫性损伤,尤以 IgM 型 M 蛋白与髓鞘相关糖蛋白结合最经典;(3)细胞因子介导的损伤;(4)继发性 AL 淀粉样

变性累及周围神经;(5)施万细胞与轴突相互作用异常;形成异常糖缀合物,干扰髓鞘维持与轴突功能^[5]。

2. 治疗相关 PN 的分子机制以硼替佐米为代表,其发病机制涉及多条通路:(1)线粒体与内质网功能障碍:硼替佐米损伤线粒体呼吸链,ATP 生成减少,并通过活性氧与氧化应激形成恶性循环;(2)轴突运输障碍及细胞骨架破坏:微管稳定性异常,阻碍线粒体及其他细胞器在轴突内运输,引起退行性变;(3)离子通道异常:上调电压门控钙通道及瞬时受体电位(TRP)通道表达,增强神经元兴奋性,引发神经病理性疼痛;(4)神经炎症:激活背根神经节(DRG)及脊髓胶质细胞,促炎因子(TNF- α 、IL-6 等)升高,同时抗炎因子[IL-10、沉默信息调节因子(SIRT)3]下降;(5)施万细胞损伤及表观遗传改变:DNA 甲基化、组蛋白乙酰化及微小(mi)RNA 调控异常,干扰髓鞘形成和神经稳态。硼替佐米在 DRG 内累积,诱导胞浆空泡化和线粒体损伤,同时可通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/蛋白激酶 B(AKT)及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mTORC1)信号通路促进神经元凋亡^[25]。沙利度胺是最常见的 IMiDs 相关 PN 致病药物,其机制主要包括微血管损伤导致远端神经缺血缺氧、背根神经节直接毒性、核因子(NF)- κ B 信号抑制及促炎因子失调、基因易感性及表观遗传调控异常^[10,26]。

四、MMPN 的评估与诊断

MMPN 临床表现主观性较强,建立规范化评估体系对早期识别与及时干预至关重要。全面评估应结合患者临床症状、客观临床量表与神经电生理检查。

1. 临床症状评估:PN 早期多表现为肢体远端感觉异常(麻木、刺痛、烧灼感或电击样疼痛),呈典型“手套-袜套样”分布,表现出长度依赖性特征。随病情加重可出现感觉减退、痛觉过敏,影响日常生活;严重者可有肌力下降、步态不稳、足下垂及肌肉萎缩的症状及体征。自主神经受累较少,可表现为体位性低血压、胃肠动力障碍、排尿困难及性功能障碍。鉴别诊断需与代谢性(糖尿病、甲状腺功能减退、维生素 B₁₂ 缺乏)、中毒性(酒精)、感染性、免疫性及遗传性神经病变区分。

2. 量化评估工具

(1)美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE):操作简便,是临床试验中最常用的评估工具,但对早期神经损伤敏感性有限。

(2)总神经病变评分(TNS):整合感觉、运动、自主神经症状及电生理指标,较 NCI-CTCAE 更全面;基线临床版总神经病变评分(TNSc)>2 分与 BIPN 发生风险显著相关(表 1)。

表 1 TNS 量表

项目	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
感觉神经症状	无	症状局限于手指或脚趾	症状扩展至踝关节或腕关节	症状扩展至膝关节或肘关节	症状扩展至膝/肘以上或影响功能
运动神经症状	无	轻度运动障碍	中度运动困难	需要帮助或协助	瘫痪
自主神经症状出现次数	无	1 次	2 次	3 次	4 次或 5 次
针刺觉敏感性	正常	手指和(或)脚趾减弱	手腕和(或)踝关节以下减弱	肘和(或)膝关节以下减弱	肘和(或)膝关节以上减弱
振动觉敏感性	正常	手指和(或)脚趾减弱	手腕和(或)踝关节以下减弱	肘和(或)膝关节以下减弱	肘和(或)膝关节以上减弱
肌力	正常	轻度无力(肌力 4 级)	中度无力(肌力 3 级)	重度无力(肌力 2 级)	瘫痪(肌力 0 ~ 1 级)
腱反射	正常	跟腱反射减弱	跟腱反射消失	跟腱反射消失,其他反射减弱	所有反射均消失
腓肠神经感觉波幅	正常或降低<5% LLN	76% ~ 95% LLN	51% ~ 75% LLN	26% ~ 50% LLN	0 ~ 25% LLN
腓总神经波幅	正常或降低<5% LLN	76% ~ 95% LLN	51% ~ 75% LLN	26% ~ 50% LLN	0 ~ 25% LLN
振动觉(阈值)	正常 ~ 125% ULN	126% ~ 150% ULN	151% ~ 200% ULN	201% ~ 300% ULN	> 300% ULN

注:LLN 为正常值下限;ULN 为正常值上限

(3)患者报告结局(PRO)量表:欧洲癌症研究与治疗组织的生活质量问卷-化疗引起的周围神经病变 20 项量表(EORTC QLQ-CIPN20)与欧洲癌症研究与治疗组织的生活质量问卷-化疗引起的周围神经病变问卷(FACT/GOG-Ntx)是临床上专门针对周围神经病变开发的特异性 PRO 评估工具,能反映 PN 对生活质量的影 响;McGill 疼痛问卷用于评估神经病理性疼痛强度^[15]。

3. 神经电生理及客观检查

神经传导速度(NCV)测定与肌电图(EMG)是评估周围神经损伤的重要客观指标。BIPN 典型表现为感觉神经动作电位(SNAP)波幅下降、传导速度轻度减慢,以轴索性损伤为主。对疑似诊断为 CAR-T 相关 PN 的患者,NCV/EMG 可显示典型的急性运动感觉轴索性改变,有助于与脱髓鞘性吉兰-巴雷综合征鉴别。常规 NCV/EMG 主要反映大纤维神经功能,对小纤维病变敏感性有限;定量感觉测试(QST)、皮肤活检(量化表皮内神经纤维密度)、角膜共聚焦显微镜(CCM)及汗腺功能评估(SUDOSCAN)在小纤维损伤与亚临床 PN 评估中日益受到重视^[27]。

五、MMPN 的全程管理策略

MMPN 的全程管理应包括治疗前基线评估、预防策略制定及规范化治疗与监测管理,体现了个体化、规范化与多学科协作原则。

1. 治疗前基线评估:应用潜在神经毒性药物前,所有 MM 患者均应进行系统基线评估,内容包括:(1)详细既往史:糖尿病、酒精依赖、甲状腺功能减退症、维生素 B₁₂ 缺乏症、HIV 感染、自身免疫性疾病史及化疗史、

神经毒性药物暴露史、家族性神经病变史;(2)全面神经系统体格检查:重点评估远端感觉、肌力、腱反射及自主神经功能;(3)标准化量表评估:推荐采用 TNSc 联合 PRO 量表;(4)基线神经电生理检查:对高危患者建议行 NCV/EMG 检测。

2. 预防策略

(1)治疗方案优化:基于 PN 风险分层选择治疗方案是最根本的预防措施。对基线已存在 PN、糖尿病或其他神经毒性的高危患者,优先选择神经毒性低的药物方案:①以来那度胺、泊马度胺为基础的 IMiDs 方案;②以卡非佐米替代硼替佐米的 PIs 方案;③以 CD38 单抗等药物为核心的方案。对于必须使用硼替佐米者,推荐采用皮下注射、每周 1 次的低神经毒性给药方式。尽量避免沙利度胺与硼替佐米联用。对于 ADC 使用患者,应警惕迟发性 PN,并在治疗过程中规范监测。

(2)神经保护剂预防:关于预防性神经保护剂,2020 年美国临床肿瘤学会(ASCO)指南尚不推荐常规预防性用药^[28]。一项单中心随机临床试验纳入 65 例接受硼替佐米治疗的新诊断 MM 患者,结果显示高剂量静脉注射甲钴胺(2 000 μg,每日 1 次,持续 28 日)可使 BIPN 发生率从 55.26% 降至 29.63%^[29]。此外,甲钴胺联合谷胱甘肽也显示出协同神经保护作用^[30]。α-硫辛酸虽具有营养神经的作用,一项纳入 18 例新诊断 MM 患者的 II 期临床试验前瞻性研究发现,硼替佐米治疗的前 6 个月联合应用营养补充剂(含二十二碳六烯酸 400 mg 和 α-硫辛酸 600 mg,每日 2 次)可有效预防 BIPN:8/18 例未发生任何 PN,10/18 例为轻度感觉级别 PN,无中度 2 级 PN;但 α-硫辛酸可能干扰硼替佐米对某些肿瘤细胞的抗肿瘤疗效^[31]。

3. 治疗中的监测与剂量调整:治疗期间每次随访应主动询问患者神经症状,定期进行量表评估,必要时复查电生理指标。出现 1 级伴疼痛或 ≥ 2 级 PN 时应及时干预。在 MM 治疗的过程中,不同药物所致 PN 的处理策略存在差异。对于硼替佐米所致 1 级 BIPN 患者,建议将当前剂量降低一个级别(即 1.3 $\rightarrow$ 1.0 $\rightarrow$ 0.7 mg/m²)或将给药方案从每周 2 次调整为每周 1 次(剂量不变);对于伴疼痛的 1 级或 2 级 BIPN 患者,其中每周 2 次给药者应减少剂量或改变给药方案,每周 1 次给药者应将当前剂量减少一个级别,必要时可暂时停药,待症状缓解后以更低剂量重新开始每周 1 次给药;对于伴疼痛的 2 级、3 级或 4 级 BIPN 患者,应停用硼替佐米。相比之下,卡非佐米的神经毒性较低,目前尚无明确的剂量调整指南,临床上多在必要时优先调整联合用药的剂量。对于沙利度胺,已知其可能造成永久性神经损伤,及时停药是关键。来那度胺或泊马度胺相关 PN 较少见,但一旦出现 3~4 级神经毒性,应暂停治疗。对于 ADC,当出现 ≥ 2 级感觉性 PN 时应暂停治疗,待症状恢复至 ≤ 1 级后降低一个剂量水平重启;若达到 3 级以上或伴有运动障碍,则需慎重评估并考虑停药。ADC 相关 PN 因起病延迟,治疗结束后仍需继续监测至少 3~6 个月。

4. 规范化治疗与症状管理:对已发生的 MMPN,鉴于目前仍缺乏确切有效的治疗手段,临床管理策略应包括原发病控制、神经病理性疼痛药物治疗、靶向病理机制的新兴药物治疗及非药物治疗等,核心目标是在保证抗 MM 疗效同时,最大程度减轻症状、保持功能。

(1) 原发病的控制:对于疾病相关性 PN,控制浆细胞疾病是首要措施。若确诊 MM,应启动规范抗 MM 治疗(避免使用神经毒性药物)。MGUS 相关 PN 治疗视临床表现与 M 蛋白类型而定,静脉注射免疫球蛋白(IVIG)对非 IgM 相关 PN 可能有效^[6]。

(2) 神经病理性疼痛的药物治疗:根据 ASCO 化疗诱导 PN(CIPN)指南^[32],MMPN 的一线镇痛药物包括钙通道 $\alpha 2$ - δ 配体(普瑞巴林、加巴喷丁)与选择性 5-羟色胺(5-HT)/去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI;如度洛西汀);二线药物包括三环类抗抑郁药(TCA)、局部外用制剂及曲马多等。

①钙通道 $\alpha 2$ - δ 配体:普瑞巴林与加巴喷丁是临床管理 MMPN 症状最常用的一线镇痛药物。一项纳入新诊断 MM 患者的回顾性研究表明,普瑞巴林可改善 BIPN 患者的神经症状;加巴喷丁在 BIPN 小鼠模型中通过激活下行去甲肾上腺素能系统发挥抗机械性异常疼痛作用^[25,33]。加巴喷丁起始剂量 300 mg/d(分 3 次口服),根据耐受性每 3~7 d 递增 300 mg,常用维持剂量

900~1 800 mg/d,最大剂量 3 600 mg/d;老年及肾功能不全者需减量。普瑞巴林起始剂量 75 mg 每日 2 次,可增至 150 mg 每日 2 次,最大剂量 600 mg/d;对加巴喷丁反应不佳者换用普瑞巴林后可能明显改善症状。常见不良反应包括嗜睡、头晕、外周水肿及体重增加。

②度洛西汀:作为 SNRI,是目前 ASCO 指南唯一明确推荐用于 CIPN 的药物^[28,34]。一项真实世界研究结果显示,度洛西汀对症状性 BIPN 患者有效;临床前研究亦证实度洛西汀可逆转硼替佐米诱导的机械性疼痛异常^[35]。研究显示,起始剂量 30 mg/d,1 周后增至 60 mg/d,持续 5 周可获得具有临床意义的镇痛效果;同时可改善 PN 相关抑郁症状。主要不良反应包括恶心、嗜睡、口干、便秘。

③TCA:阿米替林、去甲替林可作为二线药物。起始剂量 10~25 mg 睡前口服,根据耐受性逐步递增至 75~150 mg/d。老年患者需警惕抗胆碱能不良反应及体位性低血压。10%阿米替林乳膏外用在小样本前瞻性研究中对 BIPN 疼痛具有良好缓解作用,1 年随访中半数患者仍在继续使用,具有良好的安全性^[36];局部用药可避免全身性不良反应,是有前景的 BIPN 治疗手段。

④阿片类镇痛药:一线药物疗效不佳时可考虑。缓释羟考酮(起始 10 mg 每 12 小时 1 次,最大剂量 80 mg/d)对 BIPN 机械性疼痛有效。曲马多在 BIPN 大鼠模型中通过阿片受体依赖机制抑制机械性异常疼痛,常用剂量为 50~100 mg 每 4~6 小时 1 次(最大剂量 400 mg/d),对硼替佐米诱导的机械痛敏有效。阿片类药物需警惕便秘、镇静、呼吸抑制、成瘾及滥用风险^[37]。

⑤神经营养与抗氧化剂:甲钴胺 500 μ g 每日 3 次口服或 500 μ g 隔日 1 次肌肉注射、 α -硫辛酸 600 mg/d、乙酰左卡尼汀 3 g/d 等具辅助价值,可与镇痛药物联合使用;以上证据仍主要来自单中心小样本研究,需要更大规模、安慰剂对照的随机临床试验加以验证。

(3) 免疫治疗相关 PN 的特殊处理:对于 ADC、CAR-T 及双特异性抗体相关 PN,由于其机制与传统化疗所致 PN 不同,治疗策略也需作调整。①ADC 相关 PN:以载荷暴露累积为核心驱动因素,首要措施为剂量延迟或调整,必要时暂停或终止治疗;镇痛方案可遵循常规神经病理性疼痛处理原则。②CAR-T/双特异性抗体迟发性 PN:应首先排查其他可治疗性原因,再针对具体表型选择特定治疗——对疑似急性脱髓鞘性多发性神经病变(如吉兰-巴雷样综合征)可予 IVIG(0.4 g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ $\times$ 5 d 输注);对其他免疫介导的 PN 可考虑糖皮质激素。③对 CAR-T 相关 AMSAN:因其罕见性,最佳治疗策略尚不明确,多基于病例报告推演——可借鉴特发性 AMSAN/吉兰-巴雷综合征的治

疗方案,以 IVIG 或血浆置换为一线;部分患者可能需血浆置换与免疫抑制联合治疗。

(4) 基于病理机制的新兴靶向治疗:随着 MMPN 分子机制研究深入,多类靶向药物在临床前/早期研究中展现潜力,为精准防治提供新方向^[25]。在离子通道靶向方面,T 型钙通道抑制剂(如乙琥胺、suvecaltamide)、瞬时受体电位 A1 (TRPA1) 拮抗剂(HC030031、Pha1 β)及 NMDA 受体(NMDAR)拮抗剂 AP5 在临床前或早期临床研究中均显示出缓解硼替佐米诱导痛觉过敏的潜力。针对神经炎症与胶质细胞激活,S1PR1 功能性拮抗剂芬戈莫德兼具预防与逆转神经病理性疼痛的双重作用,相关临床研究(NCT03941743、NCT03943498)正在开展^[38];米诺环素和头孢曲松则分别通过抑制胶质细胞激活和调节谷氨酸稳态发挥神经保护效应。在能量代谢与线粒体功能调控方面,二甲双胍通过晚期糖基化终末产物受体(RAGE)/信号转导及转录激活因子 3(STAT3)及腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等多通路对 BIPN 具有防治双重效应,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)前体烟酰胺核糖(NCT04112641)^[39]及溶酶体激动剂 Torin1 亦展现出“神经保护与抗肿瘤兼顾”的良好前景。在关键信号通路层面,蛋白激酶 C(PKC)抑制剂他莫昔芬、丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)抑制剂曲美替尼及 mTOR/p70 核糖体 S6 激酶 1(S6K1)抑制剂(雷帕霉素、依维莫司)在临床前模型中均显示剂量依赖性镇痛作用,提示其与标准化疗方案联用具有减轻 BIPN 的潜在价值。值得关注的是,中药及天然产物在 BIPN 防治中展现出独特优势,但其确切疗效与作用机制仍有待高质量、多中心随机对照试验(RCT)加以验证。

(5) 非药物治疗:非药物治疗在 MMPN 管理中具有不可替代的作用,可作为药物治疗的补充或替代。

①运动疗法与康复训练:感觉运动训练(每周 3 ~ 5 次,每次 20 ~ 30 min,持续 $\geq$ 6 周)、全身振动训练(频率 20 ~ 40 Hz)、耐力训练与有氧运动(每周 3 ~ 5 次,每次 30 min)、抗阻训练等可改善本体感觉与平衡控制、预防跌倒。研究表明,结构化运动可降低 MM 患者 BIPN 的发生率,同时通过运动控制 BMI 也可有效减少 BIPN 的发生^[40]。

②针灸治疗:多项 RCT 显示,针灸可缓解 BIPN/TIPN 相关的手足麻木、刺痛、冷敏感及不适感。针灸联合甲钴胺治疗 BIPN 的疗效优于单用甲钴胺^[41-42]。典型方案:6 ~ 10 周疗程,每周 2 ~ 3 次,每次 30 分钟,选穴以足三里、三阴交、太溪、涌泉、合谷、外关、八邪、八风等为主。

③神经阻滞与介入治疗:椎旁神经阻滞、选择性神

经根阻滞及交感神经阻滞对局限性、难治性 PN 疼痛具有定位精确、不良反应少的优点。脊髓电刺激可作为难治性神经病理性疼痛的最后选择^[43]。

④神经调节技术:一项系统评价显示,多种非侵入性神经调节技术,包括扰频器疗法、电刺激、光生物调节、磁场疗法和重复经颅磁刺激(rTMS),在 MMPN 管理中通常是安全和可行的^[44]。此外,神经反馈与脑-计算机接口(BCI)在 MMPN 管理中显示出获益^[45]。

⑤冷冻与加压疗法:冷冻手套/袜套(温度控制在 -25 $^{\circ}$ C ~ -30 $^{\circ}$ C)与加压手套(NCT03870451)在硼替佐米或紫杉醇输注期间佩戴,通过血管收缩减少局部血流,降低神经毒性药物在末梢的暴露^[46]。

(6) 心理干预与生活质量管理:慢性 PN 常并发焦虑、抑郁和睡眠障碍,规范化管理应包括:①常规使用患者健康问卷-9 项(PHQ-9)与广泛性焦虑障碍量表-7 项(GAD-7)筛查;②认知行为治疗(CBT):建议 8 ~ 12 次/疗程;③正念减压训练(MBSR):可降低疼痛强度与情绪困扰;④患者教育;⑤必要时给予抗焦虑/抑郁药物治疗,度洛西汀可一举两得;⑥家庭与社会支持系统构建^[47]。

MMPN 管理应建立以血液科为主导,联合神经内科、疼痛科、康复科、中医科、心理科与营养科的多学科协作模式。尤其对接受新型免疫治疗(CAR-T、双特异性抗体、ADC)后出现迟发性 PN 的患者,血液科与神经内科协作尤为关键,应共同完成病因鉴别、分型评估与个体化治疗。建议建立 MMPN 专病门诊,整合多学科资源,为患者提供“一站式”管理。

六、小结与展望

MMPN 是影响 MM 患者生活质量和治疗效果的重要并发症,其管理已从单纯的剂量调整发展为涵盖预防、监测、规范化药物治疗、靶向病理机制的新兴治疗、非药物干预及多学科协作的全程管理体系。随着新型免疫治疗(CAR-T、双特异性抗体、ADC)在 MM 领域的广泛应用,其独特的神经毒性谱对临床医师提出了新的挑战,需要血液科、神经内科的紧密协作与系统评估流程。

未来研究应聚焦以下方向:(1)生物标志物的临床转化;(2)基于机制的神经保护剂研发;(3)精准医学与个体化治疗;(4)非药物干预的循证化;(5)新型免疫治疗(CAR-T、双特异性抗体、ADC)迟发性神经毒性的机制阐明与干预策略建立;(6)MMPN 综合管理路径的规范化与标准化。

参 考 文 献

[1] Magen H, Muchtar E, Cohen YC, et al. Diagnosis and management of

- multiple myeloma during pregnancy: case report, review of the literature, and an update on current treatments [J]. *Ther Adv Hematol*, 2022, 13: 20406207211066173.
- [2] Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11): 1086-1095.
 - [3] Yamamoto S, Egashira N. Pathological mechanisms of bortezomib-induced peripheral neuropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 888.
 - [4] Li T, Timmins HC, Lazarus HM, et al. Characteristics and risk factors of bortezomib induced peripheral neuropathy: a systematic review of phase III trials [J]. *Hematol Oncol*, 2020, 38(3): 229-243.
 - [5] Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathy: diagnosis and management [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(5): 838-850.
 - [6] Naddaf E, Mauermann ML. Peripheral neuropathies associated with monoclonal gammopathies [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26(5): 1369-1383.
 - [7] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(9): 906-917.
 - [8] Malacrida A, Semperboni S, Bossi M, et al. Tubulin binding potentially clears up bortezomib and carfilzomib differential neurotoxic effect [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10523.
 - [9] Ding K, Liu H, Li X, et al. Real-world data on the efficacy and safety of ixazomib-based therapy in multiple myeloma: a single-center study in China [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 8935-8941.
 - [10] Plasmati R, Pastorelli F, Cavo M, et al. Neuropathy in multiple myeloma treated with thalidomide: a prospective study [J]. *Neurology*, 2007, 69(6): 573-581.
 - [11] 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(2): 114-124.
 - [12] Ursu R, Cuzzubbo S, Carpentier AF. Neurotoxicity from chimeric antigen receptor T-cells: an update on diagnosis and treatment [J]. *Curr Opin Neurol*, 2025, 38(6): 688-694.
 - [13] Raju N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(18): 1726-1737.
 - [14] Lesokhin AM, Tomasson MH, Armul B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results [J]. *Nat Med*, 2023, 29(9): 2259-2267.
 - [15] Karschnia P, Nelson TA, Dietrich J. Mechanisms and treatment of cancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity [J]. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25(12): 887-909.
 - [16] Hungria V, Mateos MV. Belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. Reply [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(14): 1364-1365.
 - [17] Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(8): 727-738.
 - [18] Mu SD, Ai LS, Qin Y, et al. Subcutaneous versus intravenous bortezomib administration for multiple myeloma patients: a meta-analysis [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(1): 43-50.
 - [19] Molassiotis A, Cheng HL, Leung KT, et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(6): e01312.
 - [20] Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(24): 1682-1695.
 - [21] Velasco R, Alberti P, Bruna J, et al. Bortezomib and other proteasome inhibitors-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2019, 24 Suppl 2: S52-S62.
 - [22] Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, et al. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: subanalysis of the phase 3 VISTA study [J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86(1): 23-31.
 - [23] Yan Y, Song Y, Zhang Q, et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy: from molecular mechanisms to clinical management [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1719384.
 - [24] Velasco R, Alberti P, Bruna J, et al. Bortezomib and other proteasome inhibitors-induced peripheral neurotoxicity: from pathogenesis to treatment [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2019, 24(Suppl 2): S52-S62.
 - [25] Yan Y, Liu Y, Yang J, et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy: from molecular mechanisms to clinical management [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1719384.
 - [26] Wen D, Cao S, Feng Y. Recent advances in the treatment and prevention of peripheral neuropathy after multiple myeloma treatment [J]. *Ibrain*, 2023, 9(4): 421-430.
 - [27] Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International myeloma working group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(6): 587-600.
 - [28] Loprinzi CL, Lacchetti 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.
 - [29] Schloss JM, Colosimo M, Airey C, et al. A randomised, placebo-controlled trial assessing the efficacy of an oral B group vitamin in preventing the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) [J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(1): 195-204.
 - [30] Huang H, Cao Y, Zhang Y, et al. Glutathione combined with mecobalamin in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a retrospective clinical study [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(12): 12335-12346.
 - [31] Maschio M, Zarabla A, Maiale A, et al. The effect of docosahexaenoic acid and alpha-lipoic acid as prevention of bortezomib-related neurotoxicity in patients with multiple myeloma [J]. *Integr Cancer Ther*, 2019, 18: 1534735419888584.
 - [32] Loprinzi CL, Lacchetti 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.
 - [33] Salehifar E, Janabaei G, Hendouei N, et al. Comparison of the efficacy and safety of pregabalin and duloxetine in taxane-induced sensory neuropathy: a randomized controlled trial [J]. *Clin Drug Investig*, 2020, 40(3): 249-257.
 - [34] Jordan B, Margulies A, Cardoso F, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO clinical practice guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(10): 1306-1319.
 - [35] Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 309(13): 1359-1367.
 - [36] Rossignol J, Cozzi B, Liebaert F, et al. High concentration of topical amitriptyline for treating chemotherapy-induced neuropathies [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(8): 3053-3059.
 - [37] Tacchetti P, Terragna C, Galli M, et al. Bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: clinical and molecular analyses of a phase 3 study [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(12): 1085-1091.
 - [38] Stockstill K, Wahlman C, Braden K, et al. Sexually dimorphic therapeutic response in bortezomib-induced neuropathic pain reveals altered pain physiology in female rodents [J]. *Pain*, 2020, 161(1): 177-184.
 - [39] Yan Y, Song Y, Zhang Q, et al. Bortezomib-induced peripheral neuropathy: from molecular mechanisms to clinical management [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1719384.
 - [40] Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, et al. Effects of exercise on inflammation in patients receiving chemotherapy: a nationwide NCORP randomized clinical trial [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(12): 4615-4625.
 - [41] 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(1): 40.
 - [42] Lyu C, Zhang Y, Gong M, et al. Acupuncture in multiple myeloma peripheral neuropathy: a systematic review [J]. *J Pain Res*, 2024, 17: 1571-1581.
 - [43] Chu XL, Song XZ, Li Q, et al. Basic mechanisms of peripheral nerve injury and treatment via electrical stimulation [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(10): 2185-2193.
 - [44] Wang M, Liu W, Ge L, et al. Evaluating the safety, feasibility, and efficacy of non-invasive neuromodulation techniques in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review [J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2022, 58: 102124.
 - [45] Prinsloo S, de Groot P, Ahn H, et al. Brain-computer interface relieves chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Cancer*, 2024, 130(2): 300-311.
 - [46] Accordini MK, Lee S, Leu CS, et al. Randomized adaptive selection trial of cryotherapy, compression therapy, and placebo to prevent taxane-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2024, 204(1): 49-59.
 - [47] Bao T, Seidman AD, Piulson L, et al. A phase IIA trial of acupuncture to reduce chemotherapy-induced peripheral neuropathy severity during neoadjuvant or adjuvant weekly paclitaxel chemotherapy in breast cancer patients [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 101: 12-19.

(收稿日期: 2026-05-14)

(本文编辑: 余晓曼)