

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.06.026

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221115.1121.002.html\(2022-11-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221115.1121.002.html(2022-11-16))

铂类导致周围神经毒性机制的研究进展^{*}

张红颖¹, 吴艾平¹综述, 魏国利², 马 骏^{1△}审校

(1. 南京中医药大学附属淮安中医院肿瘤科, 江苏淮安 223001; 2. 南京中医药大学
附属中西医结合医院肿瘤科, 南京 210028)

[摘要] 化疗导致的周围神经毒性(CIPN)是化疗常见的剂量限制性的严重毒副反应之一, 其中铂类药物为导致 CIPN 的主要药物, 其发病机制尚不明确, 临床上也缺少有效防治药物。目前相关研究表明, CIPN 主要通过损伤背根神经节致病, 可能与氧化应激、炎性刺激、线粒体功能障碍、离子通道改变及神经元轴突转运等机制相关。各类可能的机制可同时存在, 相互影响, 一种多靶向针对不同的 CIPN 病理机制的综合干预方案似乎是一种更合理的方法。该文对近年来铂类引起的 CIPN 的可能机制及其相互关系进行综述。

[关键词] 化疗所致周围神经病变; 铂类; 氧化应激; 线粒体损伤; 综述

[中图法分类号] R747.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)06-0935-06

Advances in the mechanism of peripheral neurotoxicity caused by platinum^{*}

ZHANG Hongying¹, WU Aiping¹, WEI Guoli², MA Jun^{1△}

(1. Department of Oncology, Huai'an Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Huai'an, Jiangsu 223001, China; 2. Department of Oncology, Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210028, China)

[Abstract] Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is one of the common dose-limited serious side effects of chemotherapy, among which platinum drugs are the main representative drugs leading to CIPN. However, at present, its pathogenesis is not clear, and there are no effective preventive and therapeutic drugs in clinical practice. Current relevant studies show that CIPN is mainly caused by damage to the dorsal root ganglion, which may be related to oxidative stress, inflammatory stimulation, mitochondrial dysfunction, ion channel changes and axonal transport in neuronal cells. Various possible mechanisms can exist at the same time and interact with each other. A integrated intervention for different pathological mechanisms of CIPN seems to be a more reasonable method. The possible mechanisms of CIPN caused by platinum and their relationship in recent years are summarized.

[Key words] chemotherapy-induced peripheral neuropathy; platinum; oxidative stress; mitochondrial damage; review

2022 年 1 月 6 日, 国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布的《IARC biennial report 2020—2021》^[1]报道, 2020 年全球新发癌症超过 1 900 万, 我国超过 450 万。依据国内外循证指南, 需要一线化疗的患者数量将增加

53%, 从 2018 年的 980 万增加到 2040 年的 1 500 万^[2]。虽然癌症幸存者的数量正在增加, 但癌症治疗出现急性(和)慢性不良反应的幸存者数量也在增加, 开发缓解和管理与癌症治疗相关毒性的评估策略已成为一个紧迫研究领域^[3]。化疗导致的周围神经

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(82004339); 江苏省淮安市自然科学研究计划项目(HAB202036)。 作者简介: 张红颖(1987—), 主治医师, 学士, 主要从事肿瘤内科研究。 △ 通信作者, E-mail: rainyjun@126.com。

毒性(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)是临床常见的药物剂量限制性不良反应,因此,CIPN 的发生率也将大大增加。CIPN 常造成患者无法按疗程、剂量完成治疗,导致肿瘤的复发和进展。引起 CIPN 常见药物有铂类、紫杉类、长春碱类、蛋白酶体抑制剂如硼替佐米及免疫调节剂如来那度胺等,其中以铂类及紫杉类为代表,对于接受奥沙利铂化疗的患者,发生急性慢性 CIPN 的可能性达到 90%,但目前国内外相关指南没有推荐任何有效的方法来预防 CIPN^[4-5]。此外,CIPN 可遗留长期慢性毒性,严重影响患者的生活质量,对患者家庭及社会都是一个重大问题^[4]。

铂类药物导致的 CIPN 主要涉及神经病变和(或)轴突病变,主要通过损伤背根神经节致病。背根神经节感觉神经元是化疗诱导的周围神经病变症状的核心,铂类化疗引起的 DNA 损伤干扰了其正常功能,形成 DNA-铂复合物,该复合物的积累与神经毒性的严重程度和疼痛感的发展相关^[6-7]。现报道其发生、发展的机制错综复杂,尚未有定论,可能与氧化应激、炎性刺激、线粒体功能障碍、离子通道改变及神经元轴突转运等有关,相互之间亦有联系^[8]。

1 氧化应激学说

氧化应激和随后导致的氧自由基、促炎因子的增加被认为是 CIPN 发病的主要机制之一,活性氧的释放和氧化应激的增加可通过促炎因子释放、诱导线粒体损伤等途径导致 CIPN 的发生^[1,9]。在临床前模型和抗氧化治疗的临床实践中获得的一些有希望的结果,为这一假说提供了有力的支持^[10]。SHIM 等^[11]研究发现接受顺铂治疗的 C57BL/6N 小鼠的后肢对冯弗雷丝刺激产生机械性超敏反应,在给予活性氧清除剂后顺铂诱导的机械性超敏反应被抑制,表明顺铂诱导的机械性超敏反应由外周氧化应激致敏机械性伤害感受器所致。

α -硫辛酸具有较强的抗氧化作用,可以通过中和奥沙利铂治疗大鼠背根神经节内的活性氧来减轻神经毒性^[12]。AGNES 等^[13]研究发现,奥沙利铂通过增加活性氧的产生和脂质过氧化、增加促炎因子[白细胞介素(interleukins, IL)-1 β 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α]水平导致荷瘤小鼠的机械性和冷性痛觉超敏,口服 α -硫辛酸减少了活性氧的产生和脂质过氧化,并消除了奥沙利铂治疗动物的神经炎症,具有预防和治疗奥沙利铂诱导的荷瘤小鼠周围神

经病变的效果。

泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)在氧化应激反应和神经病理性疼痛中对蛋白质重塑有着重要作用,选择性 $\beta 5$ 亚单位蛋白酶体抑制剂奥普罗佐米能够通过改变 UPS 介导的降解途径使奥沙利铂诱导的脊髓前强啡肽基因表达上调正常化,逆转奥沙利铂治疗大鼠的机械性痛觉超敏和热痛觉过敏^[14]。

锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)可催化超氧化物歧化形成过氧化氢和分子氧,防止活性氧和剧毒氮形成过氧亚硝酸盐,能够硝酸化组织蛋白的酪氨酸残基^[15]。最近,靶向 MnSOD 已成为预防奥沙利铂引起 CIPN 的一种非常有前景的策略^[16-17]。Calmangafodipir 是一种线粒体 MnSOD 模拟物,可降低组织中活性氧水平^[18]。在一项 II 期临床研究中,Calmanafodipir 降低了奥沙利铂治疗期间和治疗后的冷痛觉过敏及其他相关的感觉症状,对无进展和总体生存结果没有负面影响^[15]。POLAR A 和 POLAR M 这两项国际研究目前正在评估 Calmanafodipir 预防结直肠癌患者中奥沙利铂诱导的神经病变的疗效^[7,19],预计未来几年会有结果。

2 神经炎症学说

促炎细胞因子上调和炎症级联激活与 CIPN 的发生有关^[20-21]。核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)激活引起的神经炎症在 CIPN 过程中起重要作用,姜黄素具有抗氧化、抗炎等多种生物活性,可通过抑制 NF- κ B 活化和减轻神经炎症来减轻奥沙利铂诱导的周围神经病理性疼痛,同时使奥沙利铂导致的周围神经毒性的大鼠运动神经传导速度和感觉神经传导速度均有增加,脊髓损伤神经元得到修复^[22]。此外,黄芪甲苷 V、迷迭香酸等可调节神经炎症减轻奥沙利铂的神经毒性^[23-24]。

运动已被证明具有抗炎作用,可能有通过抗炎级联改善 CIPN 的潜力,运动通过促进抗炎细胞因子的释放和降低氧化标记物水平来减少体内的炎症和氧化应激,运动期间收缩的肌肉会释放促炎因子 IL-6,从而导致抗炎因子 IL-10 和 IL-1RA 的增加。此外,化疗期间的中等强度有氧运动和抗药性训练被认为可以通过加强 IL-10 和 IL-6 之间的相关性及降低 γ 干扰素和 IL-1 β 来改善炎症标志物^[25-26]。臭氧疗法可抑制铂类导致的氧自由基和促炎细胞因子的增加,具有改善氧化应激和炎症的作用,一些实验和临床报告

表明其可能有助于预防或改善 CIPN^[27]。

3 线粒体损伤学说

线粒体损伤学说被认为是主要机制之一,通过破坏线粒体结构和生物能量学、增加硝基氧化应激和改变线粒体运输、分裂、融合和有丝分裂吞噬而导致周围感觉神经线粒体损伤,感觉神经元中异常和功能失调的线粒体积累,轴突生长缺陷导致手和脚的表皮内神经纤维丢失,增加自发放电和外周感觉神经元的致敏性,引起并促进中枢神经系统的变化,从而建立神经病理性疼痛状态^[28]。铂类药物可与线粒体 DNA 形成加合物,抑制背根神经节神经元线粒体内的复制及破坏转录,逐渐导致线粒体的能量衰竭^[29]。

MA 等^[30]对顺铂诱导的神经病变小鼠模型进行背根神经节的 RNA 测序分析,发现机械性痛觉超敏等症状与表皮内神经纤维(intraepidermal nerve fibers, IENF)的丢失及小鼠背根神经节神经元和周围神经的线粒体生物能缺陷相关,背根神经节神经元细胞体中的生物能缺陷以氧化磷酸化减少为特征,而周围神经中的线粒体缺陷是由于轴突线粒体含量减少所致。同时还发现组蛋白去乙酰化酶 6(histone deacetylase 6, HDAC6)在 CIPN 形成中的关键作用,感觉神经元中删除 HDAC6 可以防止顺铂诱导的 IENF 丢失和减轻周围神经中线粒体的损伤,但不能保护背根神经节神经元的线粒体功能受损。

BOBYLEV 等^[31]在表达青色荧光蛋白的转基因小鼠肋间神经中评估顺铂治疗期间轴突线粒体损伤的程度和空间分布,发现顺铂治疗可导致轴突线粒体总量减少、形态异常,包括非典型增大、空泡增多和嵴缺失,这些变化在远端和近端神经段都可观察到,在轴突中比在施万细胞中更明显;在顺铂暴露动物的神经中检测到融合蛋白(mitofusin-2, MFN2)的表达水平明显降低,表明其发病机制可能与 MFN2 的缺失有关。

p53 作为一种转录因子,活化的 p53 可与多种调控区含有 p53 结合位点的基因结合发挥其生物学功能,如果 DNA 损伤严重,则会导致 p53 持续活化引起细胞衰老和(或)凋亡。p53 通过与抗凋亡蛋白 Bcl-xL 和 Bcl-2 相互作用和拮抗,通过线粒体膜通透性诱导凋亡^[32]。p53 活化引起的线粒体凋亡路径是线粒体损伤学说中重要机制之一,铂类药物通过增加背根神经节线粒体中 p53 的积累导致线粒体形态异常和功能受损,最终导致感觉神经元背根神经节功能受损

出现 CIPN^[28]。

4 药物转运学说

药物转运蛋白在铂类导致 CIPN 中具有重要作用,尤其是有机阳离子转运体 novel 1 和 2(organic anion transporters novel 1 and 2, OCTN1/2)^[33]。虽然也有其对奥沙利铂的转运存在相互矛盾的报道,但在严格调控的表达系统中进行的仔细分析表明,OC-TN1 不在任何程度上转运这种铂剂^[34],OCTN1 缺乏对奥沙利铂的转运作用,这限制了在 OCTN1 抑制条件下对奥沙利铂诱导的大鼠周围神经病变研究结果的解释,并突出了体外转运研究和体内神经病变研究对实验系统和物种差异的敏感性^[35]。OCTN2 与铜离子转运三磷酸腺苷酶 α 肽(Cu^{2+} transporting ATPase α polypeptide, ATP7a)被证实与铂类导致的 CIPN 密切相关,背根神经节通过 OCTN2 将铂类转运至细胞内,然后通过 ATP7A 将其转运到细胞外,二者平衡失调后出现铂类在背根神经节中蓄积,从而引起背根神经节损伤而出现 CIPN^[36]。此外,还有几种药物转运蛋白参与导致 CIPN 的化疗药物的转运,尤其是外排转运蛋白,如三磷酸腺苷结合盒转运蛋白超家族(ATP binding cassette subfamily, ABC)B1 和 ABCC1,若功能失调导致化疗药物在神经元中外排能力降低而出现药物累积,造成或加重 CIPN^[37]。

5 其 他

CIPN 机制错综复杂,可同时存在相互影响^[33]。YANG 等^[38]研究发现转录因子中的核因子红系 2 p45 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2, Nrf2)在维持线粒体内稳态中起着重要作用,其可通过减轻氧化应激和抑制 TRP 蛋白家族表达来保护线粒体功能,从而在改善 OIPN 中发挥关键作用。

内质网应激导致神经损伤,可能是 CIPN 病理生物学的基础,从而为开发新的治疗策略提供了一个基于机制的靶点,抑制内质网应激的策略可调节神经系统中的氧化失衡,从而保护神经免受活性氧诱导的损伤,由于传统抗氧化剂未能成功改善 CIPN,抑制内质网应激为预防和(或)治疗 CIPN 提供了一个新的靶点^[39]。

铂类药物进入背根神经节后形成 DNA-铂复合物,在背根神经节中积累并抑制正常细胞功能,从而导致 CIPN,核苷酸切除修复是 DNA-铂复合物修复的重要组成部分,参与其机制的蛋白质是未来治疗的

潜在靶点^[30]。此外,扰频器疗法和光生物调节都是有希望的治疗手段^[40]。

6 结 语

铂类导致的 CIPN 发生率较高,但机制尚不明确,各种可能机制可相互影响,如氧化应激可通过活性氧的释放、氧化应激的增加来激活 TRPV1 通道促进神经炎症因子释放并诱导线粒体损伤导致 CIPN 的发生。虽然近年来 CIPN 相关机制研究较多,但转化为临床使用的药物仍较少,且无确切的疗效,如钙镁合剂、谷胱甘肽、 α -硫辛酸、文拉法辛、加巴喷丁、维生素 E、乙酰左旋肉碱等,部分药物甚至导致疾病加重,如乙酰左旋肉碱,已被美国临床肿瘤学会禁止使用^[41]。非药物干预是近年来主要研究方向之一,可改善 CIPN 患者的相关症状,如运动疗法、电刺激、光生物调节、磁场治疗、扰频器治疗等^[42-43],但该类研究缺少大样本量和更详细的结果评估,且具体机制不明确,需进一步研究不同方案和干预强度的组合及相关作用机制,选择最佳治疗方式。鉴于 CIPN 发病机制的复杂性,针对不同的 CIPN 病理机制的综合干预方案似乎是一种更合理的方法,如非药物疗法联合药物治疗,同时药物治疗选择多靶向的方法。

参考文献

- [1] CANCER I A F R O. IARC biennial report 2020—2021 [M]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [2] WILSON B E, JACOB S, YAP M L, et al. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 769-780.
- [3] MARKHAM M J, WACHTER K, AGARWAL N, et al. Clinical cancer advances 2020: annual report on progress against cancer from the american society of clinical oncology[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(10): 1081.
- [4] TENG C, COHEN J, EGGER S, et al. Systematic review of long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) following adjuvant oxaliplatin for colorectal cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(1): 33-47.
- [5] EIMAN Y I, BARBARA E E. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review of recent findings[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 145: 102831.
- [6] LAZIC A, POPOVIC J, PAUNESKU T, et al. Insights into platinum-induced peripheral neuropathy-current perspective[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(9): 1623-1630.
- [7] SALAT K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: part 1-current state of knowledge and perspectives for pharmacotherapy[J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(3): 486-507.
- [8] TSAI C H, LIN Y H, LI Y S, et al. Integrated medicine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9257.
- [9] KHASABOV I A, SEYBLOD V S, SIMONE D A. The role of PPAR γ in chemotherapy-evoked pain[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 753: 135845.
- [10] BOUCHENAKI H, DANIGO A, STURTZ F, et al. An overview of ongoing clinical trials assessing pharmacological therapeutic strategies to manage chemotherapy-induced peripheral neuropathy, based on preclinical studies in rodent models [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2021, 35(3): 506-523.
- [11] SHIM H S, BAE C, WANG J, et al. Peripheral and central oxidative stress in chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. *Mol Pain*, 2019, 15: 1744806919840098.
- [12] DINICOLA S, FUSO A, CUCINA A, et al. Natural products alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(14): 4739-4754.
- [13] AGNES J P, SANTOS V, NEVES R, et al. Antioxidants improve oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in tumor-bearing mice model: role of spinal cord oxidative stress and inflammation[J]. *J Pain*, 2021, 22(8): 996-1013.
- [14] CAPUTI F F, MANNELLI L, RULLO L, et al. The active second-generation proteasome

- inhibitor oprozomib reverts the oxaliplatin-induced neuropathy symptoms [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 182:114255.
- [15] GLIMELIUS B, MANOJLOVIC N, PFEIFFER P, et al. Persistent prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using calmagofodipir (PledOx): a placebo-controlled randomised phase II study (PLIANT) [J]. *Acta Oncologica*, 2018, 57:393-402.
- [16] MARIE-ANNE G, OLIVIER C, BERTRAND H C, et al. Oxaliplatin-induced neuropathy: the preventive effect of a new super-oxide dismutase modulator [J]. *Oncotarget*, 2019, 10 (60):6418-6431.
- [17] SAAT K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy-part 2: focus on the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(3):508-527.
- [18] KARLSSON J, ANDERSSON R G, JYNEG P. Mangafodipir a selective cytoprotectant-with special reference to oxaliplatin and its association to chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) [J]. *Transl Oncol*, 2017, 10 (4):641-649.
- [19] Home; ClinicalTrials. gov n. d[EB/OL]. [2022-05-06]. <https://www.clinicaltrials.gov/>.
- [20] KLECKNER I R, JUSKO T A, CULAKOVA E, et al. Longitudinal study of inflammatory, behavioral, clinical, and psychosocial risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 189 (2):521-532.
- [21] FUM A G, MONZA L, CAVALETTI G, et al. Neuroinflammatory process involved in different preclinical models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Front Immunol*, 2021, 11:626687.
- [22] ZHANG X, GUAN Z, WANG X, et al. Curcumin alleviates oxaliplatin-induced peripheral neuropathic pain through inhibiting oxidative stress-mediated activation of NF- κ b and mitigating inflammation [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43 (2):348-355.
- [23] XU J, GUAN Z, WANG X, et al. Network pharmacology and experimental evidence identify the mechanism of astragaloside IV in oxaliplatin neurotoxicity [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 99-110.
- [24] APARNA A, PRASHANTH K, KUMAR K A, et al. Rosmarinic acid mitigates mitochondrial dysfunction and spinal glial activation in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(9):7463-7475.
- [25] LIN W L, WANG R H, CHOU F H, et al. The effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29 (9): 5303-5311.
- [26] CHUNG K H, PARK S B, STRECKMANN F, et al. Mechanisms, mediators, and moderators of the effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Cancers*, 2022, 14(5):1224.
- [27] CLAVO B, MARTINE-SANCHEZ G, RODRIGUEZ-ESPARRAGON F, et al. Modulation by ozone therapy of oxidative stress in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the background for a randomized clinical trial [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6):2802.
- [28] TMDA B, DSA B. Mini-review: mitochondrial dysfunction and chemotherapy-induced neuropathic pain [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 760:136087.
- [29] ACKLIN S, XIA F. The role of nucleotide excision repair in cisplatin-induced peripheral neuropathy: mechanism, prevention, and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1975.
- [30] MA J, TRINH R T, MAHANT I D, et al. Cell-specific role of histone deacetylase 6 in chemotherapy-induced mechanical allodynia and loss of intraepidermal nerve fibers [J]. *PAIN*, 2019, 160(12):2877-2890.
- [31] BOBYLEV I, JOSHI A R, BARHAM M, et al. Depletion of mitofusin-2 causes mitochondrial

damage in cisplatin-induced neuropathy [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(2):1227-1235.

[32] WEI H, QU L, DAI S, et al. Structural insight into the molecular mechanism of p53-mediated mitochondrial apoptosis [J]. Nat Commun, 2021, 12(1):2280.

[33] STAGE T B, HU S, SPARREBOOM A, et al. Role for drug transporters in chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. Clin Transl Sci, 2021, 14(2):460-467.

[34] TSCHIRKA J, KREISOR M, BETZ J, et al. Substrate selectivity check of the ergothioneine transporter [J]. Drug Metab Dispos, 2018, 46(6):779-785.

[35] FUJITA S, HIROTA T, SAKIYAMA R, et al. Identification of drug transporters contributing to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy [J]. J Neurochem, 2019, 148(3):373-385.

[36] KANAT O, ERTAS H, CANER B. Platinum-induced neurotoxicity: a review of possible mechanisms [J]. World J Clin Oncol, 2017, 8(4):329-335.

[37] BAE E H, GREENWALD M K, SCHWARTZ A G. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: mechanisms and therapeutic avenues [J]. Neurotherapeutics, 2021, 18(4):2384-2396.

[38] YANG Y, LUO L, CAI X, et al. Nrf2 inhibits oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via protection of mitochondrial function [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 120:13-24.

[39] GOEL Y, FOU DA R, GUPTA K. Endoplasmic reticulum stress in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: emerging role of phytochemicals [J]. Antioxidants, 2022, 11(2):265.

[40] KACHRANI R, SANTANA A, ROGALA B, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: causative agents, preventative strategies, and treatment approaches [J]. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2020, 34(3):141-152.

[41] DESFORGES A D, HEBERT C M, SPENCE A L, et al. Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 147:112671.

[42] GU J, HU M, GU Z, et al. Bibliometric analysis reveals a 20-year research trend for chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. Front Neurol, 2022, 12:793663.

[43] WANG M, YIN Y, YANG H, 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.

(收稿日期:2022-08-08 修回日期:2022-11-08)

(上接第 934 页)

[34] WANG X L, KAPOOR P M, AUER P L, et al. Genome-wide interaction analysis of menopausal hormone therapy use and breast cancer risk among 62,370 women [J]. Sci Rep, 2022, 12(1):6199.

[35] MA G X, GU D Y, LV C Y, et al. Genetic variant in 8q24 is associated with prognosis for gastric cancer in a Chinese population [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(4):689-695.

[36] ZHANG Y Y, WU Y H, JIA Z F, et al. Long non-coding RNA polymorphisms on 8q24 are associated with the prognosis of gastric cancer in a Chinese population [J]. PeerJ, 2020, 8:e8600.

[37] OLESINSKI T, LUTKOWSKA A, BALCER-EK A, et al. Long noncoding RNA CCAT1 rs67085638 SNP contribution to the progression of gastric cancer in a Polish population [J]. Sci Rep, 2021, 11(1):15369.

(收稿日期:2022-04-10 修回日期:2022-09-22)