

乳腺癌患者紫杉类药物治疗所致神经病理性疼痛与血清 IL-6 水平的相关性研究

刘淑娟, 刘梦莹, 陈一涛, 苏乌云, 曹冉华, 常丽娟, 窦佳, 王薇

基金项目: 北京科创医学发展基金会课题研究项目(编号:KC2021-JX-0044-9); 2022 年度内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(编号:202202191)

作者单位: 010059 呼和浩特, 内蒙古医科大学第一临床医学院(刘淑娟, 刘梦莹, 陈一涛); 162750 呼伦贝尔, 内蒙古阿荣旗人民医院内科(刘淑娟); 010050 呼和浩特, 内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科(苏乌云, 曹冉华, 常丽娟, 窦佳, 王薇)

作者简介: 刘淑娟, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤诊治及机制研究。E-mail: 33562569@qq.com

通信作者: 王薇, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 实体肿瘤化疗、免疫治疗及发病机制研究。E-mail: 656225284@qq.com



王薇, 医学博士, 硕士研究生导师, 内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科副主任医师。内蒙古抗癌协会化疗专业委员会青委会副主任委员, 中国医药教育协会疑难肿瘤专业委员会委员, 北京肿瘤防治研究会乳腺癌分会委员, 内蒙古医师协会肿瘤内科分会青年委员会委员, 内蒙古抗癌协会精准医学与肿瘤 MDT 专业委员会委员, 内蒙古抗癌协会肿瘤生物免疫治疗专业委员会委员, 内蒙古抗癌协会抗肿瘤治疗不良反应管理专业委员会委员。主要从事实体肿瘤化疗、免疫治疗及发病机制研究。主持国家自然科学基金项目 1 项, 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤研究基金项目 1 项, 内蒙古自然科学基金项目 2 项, 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目 1 项, 地市级课题 4 项。发表论文 20 篇, 其中 SCI 5 篇。

【摘要】 目的 研究乳腺癌患者紫杉类药物治疗所致神经病理性疼痛与血清白细胞介素-6(IL-6)水平的相关性。**方法** 回顾性分析 2021 年 1 月至 2022 年 9 月于内蒙古医科大学附属医院接受紫杉类药物治疗的 24 例乳腺癌患者的临床资料。检测患者化疗前血清 IL-6 的水平, 应用疼痛视觉模拟量表(VAS)评估患者化疗 4 周期后神经病理性疼痛程度。根据药物所致的神经病理性疼痛程度分为 A 组(无痛 9 例)、B 组(轻度疼痛 6 例)、C 组(中度疼痛 5 例)和 D 组(重度疼痛 4 例), 比较各组患者化疗前血清 IL-6 水平, 分析其与 VAS 评分的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-6 对神经病理性疼痛的预测价值。**结果** 随访 4 周期后, 共 15 例患者出现神经病理性疼痛, 四组患者的治疗前血清 IL-6 水平比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗前血清 IL-6 水平高于正常者更容易发生神经痛($P < 0.05$)。发生疼痛患者的血清 IL-6 水平与 VAS 评分呈正相关($r = 0.855, P < 0.01$)。ROC 曲线分析结果显示, 治疗前血清 IL-6 水平能有效预测紫杉类药物治疗乳腺癌所致神经病理性疼痛($AUC = 0.881, P = 0.002$)。**结论** 患者化疗前血清 IL-6 水平与化疗所致神经痛程度呈正相关, 化疗前血清 IL-6 水平可作为预测紫杉类药物治疗乳腺癌所致神经病理性疼痛的血清学指标。

【关键词】 乳腺癌; 紫杉类药物; 白细胞介素-6; 神经病理性疼痛

【中图分类号】 R 737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2022)11-1012-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.11.03

A study on the correlation between serum level of IL-6 and neuropathic pain caused by the treatment of taxanes in breast cancer patients LIU Shu-juan, LIU Meng-ying, CHEN Yi-tao, et al. The First School of Clinical Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China; Department of Internal Medicine, Inner Mongolia A Rong Qi People's Hospital, Hulun Buir 162750, China

【Abstract】 Objective To study the correlation between serum level of interleukin-6(IL-6) and neuropathic pain caused by the treatment of taxanes in breast cancer patients. **Methods** The clinical data of 24 breast cancer patients who

were treated with taxanes in the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from January 2021 to September 2022 were retrospectively analyzed. The level of IL-6 in the serum was detected before chemotherapy, and the degree of neuropathic pain after 4 cycles of chemotherapy was evaluated by Visual Analogue Scale(VAS) score. According to the degrees of drug-induced neuropathic pain, the patients were divided into group A(no pain, 9 cases), group B(mild pain, 6 cases), group C(moderate pain, 5 cases) and group D(severe pain, 4 cases). The level of IL-6 in the serum before chemotherapy was compared among all groups, and the correlation between the IL-6 level and the VAS scores was analyzed. Receiver operating characteristic(ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of IL-6 in the serum for neuropathic pain. **Results** After 4 cycles of follow-up, 15 patients developed neuropathic pain. There was a significant difference in the level of IL-6 among the four groups before treatment($P < 0.01$). The patients with higher IL-6 level than the normal IL-6 level before treatment were more likely to develop neuralgia($P < 0.05$). The level of IL-6 in the patients with pain was positively correlated with the VAS scores($r = 0.855$, $P < 0.01$). The results of ROC curve analysis showed that the serum level of IL-6 before treatment could predict the neuropathic pain caused by the treatment of taxanes for breast cancer[area under the curve(AUC) = 0.881, $P = 0.002$]. **Conclusion** The serum level of IL-6 in patients before chemotherapy is positively correlated with the degree of chemotherapy-induced neuralgia. The serum level of IL-6 before chemotherapy can be used as a serological indicator to predict the neuropathic pain caused by the treatment of taxanes for breast cancer.

[**Key words**] Breast cancer; Taxanes; Interleukin-6; Neuropathic pain

2020 年发布的最新癌症数据显示,乳腺癌是女性中最常见的癌症,是全球女性癌症相关死亡的主要原因之一^[1]。对于大多数乳腺癌患者,常规药物化疗仍然是其主要的治疗方法。紫杉类药物是一种微管结合剂,可以显著提高乳腺癌患者的治愈率和存活率,广泛用于治疗包括乳腺癌在内的多种实体肿瘤。化疗导致的神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是紫杉类药物治疗时并发的一种严重的副作用,主要是感觉性的异常,随着药物累积剂量的增加而恶化。周围 NP 的典型症状包括双侧肢体麻木、刺痛、诱发疼痛以及手和脚受到机械和冷刺激时的自发性疼痛^[2]。这些症状严重影响癌症患者的生活质量。尽管在实验研究和临床试验中已经研究了多种神经保护方法,但由于其病因尚未完全阐明,因此对于化疗引起的神经毒性,至今尚无有效的防治方法。因此,确定 NP 的机制及影响因素对于制定预防和治疗策略以及提高癌症患者的生活质量至关重要。周围神经退行性变或小纤维神经病变被公认为 NP 发生的潜在机制。近年来,诸多临床和实验研究数据支持促炎细胞因子/趋化因子在疼痛性周围神经病变的发生和维持中的关键作用^[3]。有研究发现急性炎症后白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)和趋化因子配体 2(chemokine ligand 2, CCL2)表达上调,且与患者报告的疼痛强度呈正相关^[4]。表明炎症细胞因子可能是 NP 常见临床症状和体征的促因,并在其中发挥关键作用,还可能导致化疗引起的疼痛性感觉异常。有研究发现,在 NP 进展过程中,促炎性细胞因子 IL-6 是所有免疫炎症介质中与疼痛

相关性最高的一个因子^[5]。IL-6 是单核/巨噬细胞、淋巴细胞、纤维母细胞及肿瘤细胞产生的一种细胞因子,可以调节和促进免疫反应,在机体发生感染、恶性肿瘤时均可升高^[6]。目前临床上对于免疫细胞及炎症因子的研究较多,但将 IL-6 作为预测 NP 发生标志物的研究较少。基于此,本研究选取紫杉类药物治疗的乳腺癌患者,并分析患者治疗前血清 IL-6 水平与用药后发生 NP 的相关性,以判断 IL-6 是否可以作为 NP 的预测指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2021 年 1 月至 2022 年 9 月于内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科接受紫杉类药物治疗的 24 例乳腺癌患者的临床资料。24 例患者均为女性,年龄 35 ~ 92 (62.62 ± 1.99) 岁。本研究已获得医院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)年龄 > 18 周岁,预计生存期 > 6 个月;(2)经组织和(或)细胞学检查明确为乳腺癌;(3)血常规、肝肾功能正常,无其他神经系统及疼痛性疾病;(4)卡氏评分 > 80 分;(5)患者或监护人自愿签署书面知情同意书。排除标准:(1)合并严重心、肺、肝、肾功能异常患者;(2)接受过其他致神经毒性药物治疗的患者;(3)因肿瘤转移、浸润导致神经压迫,有神经感觉异常的患者;(4)既往有糖尿病或尿毒症伴发相关周围神经病变、可能引起末梢神经感觉异常的患者;(5)妊娠期或哺乳期患者;(6)精神疾病患者及其他不能配合治疗的患者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 24 例患者均接受紫杉类药物治

疗,包括紫杉醇(山东鲁抗辰欣药业有限公司生产,国药准字 H20073210,规格 30 mg)175 mg/m² 静脉滴注;多西他赛(齐鲁制药有限公司生产,国药准字 H20041129,规格 40 mg)75 mg/m² 静脉滴注;白蛋白结合型紫杉醇(石药集团欧意药业有限公司生产,国药准字 H20183044,规格 100 mg)260 mg/m² 静脉滴注。21 d 为 1 个周期,至少治疗 4 个周期。

1.3.2 分组方法 根据化疗后疼痛程度分为 A 组(无痛 9 例)、B 组(轻度疼痛 6 例)、C 组(中度疼痛 5 例)和 D 组(重度疼痛 4 例)。四组年龄比较差异无统计学意义[A 组(58.88 ± 3.44)岁,B 组(61.83 ± 3.13)岁,C 组(70.22 ± 5.65)岁,D 组(63.00 ± 1.65)岁; $F=0.418,P=0.742$]。疼痛程度采用视觉模拟量表(Visual Analogue Scale, VAS)进行评估^[7]:0 分,无痛;1~3 分,有轻微疼痛,能忍受,不影响生活和工作;4~6 分,患者疼痛明显,并影响睡眠,尚能忍受,影响工作和生活;7~10 分,患者有剧烈的疼痛,影响食欲和睡眠,严重影响工作和生活。

1.3.3 检测方法 于治疗前采集患者空腹肘正中静脉或贵要静脉血 5 ml,3 000 r/min 离心 20 min,取分离出的血清 0.5 ml,通过流式荧光法测定 IL-6 水平。流式荧光检测试剂盒购自江西赛基生物技术有限公司。血清 IL-6 正常范围为 0~5.3 pg/ml(本院参考值)。

1.4 观察指标 观察患者就诊时及每次接受紫杉类药物治疗后的感觉神经症状,包括四肢麻木或针刺样、刀割样、烧灼样、电击样疼痛,手和脚受到机械和冷刺激时的自发性疼痛及痛觉过敏(即轻微的触摸即可引起剧烈的疼痛)^[8]。如出现以上症状则为发生 NP。

1.5 统计学方法 应用 SPSS25.00 统计软件和 GraphPad Prism9.0 进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以例数[百分率 $n(\%)$]表示,组间比较采用 Fisher 确切概率法。相关分析用 Pearson 线性相关性分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析 IL-6 对 NP 的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组治疗前血清 IL-6 水平比较 四组治疗前血清 IL-6 水平比较差异有统计学意义($F=45.658,P<0.01$);与 A 组比较,C 组、D 组 IL-6 水平较高($P<0.05$);与 B 组比较,C 组、D 组 IL-6 水平较高($P<0.05$);

与 C 组比较,D 组 IL-6 水平较高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 四组治疗前血清 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	IL-6 (pg/ml)
A 组	9	6.10 ± 1.05
B 组	6	9.28 ± 1.73
C 组	5	14.50 ± 2.42 ^{ab}
D 组	4	35.99 ± 2.81 ^{abc}
<i>F</i>	—	45.658
<i>P</i>	—	0.000

注:与 A 组比较,^a $P<0.05$;与 B 组比较,^b $P<0.05$;与 C 组比较,^c $P<0.05$

2.2 治疗前血清 IL-6 水平与 NP 发生情况比较 治疗前 IL-6 升高组患者化疗后 NP 发生率显著高于 IL-6 正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前血清 IL-6 水平与 NP 发生情况比较[$n(\%)$]

组 别	例数	发生 NP	未发生 NP
IL-6 正常组	6	1(16.67)	5(83.33)
IL-6 升高组	18	14(77.78)	4(22.22)
<i>P</i>	—	0.015	

2.3 治疗前血清 IL-6 水平与 VAS 评分的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,治疗前血清 IL-6 水平与 VAS 评分呈正相关($r=0.855,P<0.01$)。见图 1。

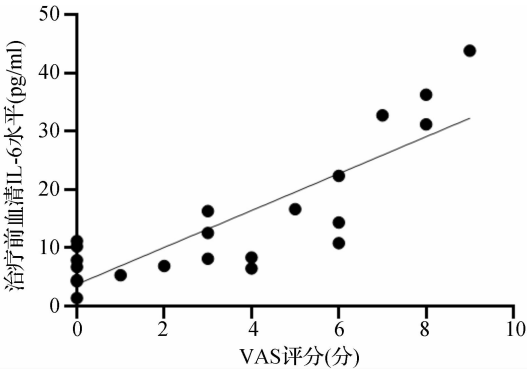


图 1 治疗前血清 IL-6 水平与 VAS 评分散点图

2.4 治疗前血清 IL-6 水平预测 NP 发生的效能分析结果 以紫杉类药物治疗乳腺癌发生 NP 的情况作为状态变量,ROC 曲线分析结果显示,治疗前 IL-6 水平可有效预测 NP 的发生[AUC(95% CI):0.881(0.747~1.000), $P=0.002$],最佳临界值为 8.010 pg/ml。其对应的灵敏度为 0.800,特异度为 0.778。见图 2。

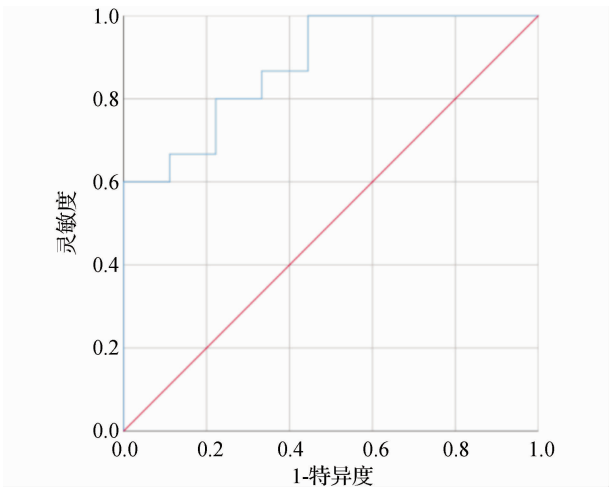


图 2 治疗前血清 IL-6 水平预测紫杉类药物治疗乳腺癌所致 NP 的 ROC 曲线图

3 讨论

3.1 对于乳腺癌患者来说,无论是在新辅助化疗、辅助化疗还是晚期化疗中,紫杉类药物都是首选药物之一。然而,由紫杉类药物诱发的 NP 对于临床医师和癌症患者来说,都是一个严峻的挑战,会导致患者机体功能丧失,生活质量显著下降,甚至会导致治疗停止^[9]。目前,紫杉类药物诱发 NP 的潜在机制尚不完全清楚。许多研究已确定细胞因子/趋化因子是 NP 中伤害感受器及其纤维致敏的可能因素^[10]。已知外周伤害感受器直接对细胞因子、趋化因子和其他炎症介质作出反应^[11]。白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、缓激肽和神经生长因子通过增加伤害感受器外周末梢的 Na⁺ 和 Ca²⁺ 电流,引发动作电位放电,从而导致膜兴奋性增加,痛阈和外周敏化降低。远端肢体的疼痛感可归因于小的有髓 A δ 纤维或无髓 C 纤维功能障碍^[12]。因此,通过促炎性细胞因子和趋化因子使未受损的邻近神经纤维(伤害感受器)或感觉神经元增敏,可能在癌症患者化疗引起的疼痛性周围神经病变的发展中发挥关键作用。Kampan 等^[13] 研究显示,IL-6 作为一种功能比较广泛的促炎细胞因子,是炎症介质网络的关键成分,在炎症反应中有重要的作用,参与炎症的启动和调节,可能参与了多西他赛所致神经性疼痛^[14]。另有研究证实硼替佐米诱导的 NP 与 IL-6 水平相关,IL-6 水平增高导致 NP 的发生^[15]。任秀华等^[16] 研究显示,血清 IL-6 水平升高可激活疼痛诱导酶环氧酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2),诱导巨噬细胞和单核细胞分泌前列腺素 E₂,进而引发机体疼痛。因此,推断炎症细胞因子和趋化因子的升高可能是化疗引起疼痛性周围神经病变的重要因素。

3.2 生物标志物通常作为诊断和预测预后工具用于临床实践中,以识别疾病并监测疾病活动和治疗反应。实验和临床研究表明,细胞因子、趋化因子及其受体参与紫杉类药物诱导的疼痛性周围神经病变的发展^[11]。因此,化疗后细胞因子和趋化因子的表达特征可能会对 NP 的发展带来新的见解,并可能有助于制定有效的 NP 预防或治疗策略。但是,目前没有生物标志物可用于评估 NP 的程度或预测 NP 发生。神经学家大多依赖临床检查和电生理研究作为 NP 的诊断标准,但有些信息无法从临床检查和电生理学中获得,特别是当神经损伤局限于远端肢体时,如 NP 的情况。神经电生理测试仅限于评估大直径纤维,因此与体检或患者报告的感觉异常和麻木感相关性较差。神经电生理学发现的变化可能滞后于 NP 症状的出现^[17]。另外这种方法的应用需要专业人员和专用设备,而这些设备往往很难获得,并且这些检测可能会引起不适,增加患者管理成本^[18]。对血液样本中易于获取且可靠的生物标志物开展研究,无疑有助于癌症患者接受神经毒性治疗的临床管理和安全。因此,找到敏感的细胞因子和趋化因子作为候选生物标志物来预测 NP 的发生,提供了在临床前和临床环境中进行先发制人的机会。如果 NP 可以通过出现症状前的治疗被阻断或减弱,则更有可能实施全面和更积极的化疗方案,并且这将提高癌症患者的生存率及生活质量。因此,找到一种有效的生物学指标来预测 NP 的发生,为个体化治疗提供临床依据,并进一步指导临床决策,以防止 NP 的发生、发展尤为重要。

3.3 目前,关于哪些指标可以预测 NP 的发生及其严重程度的相关研究较少。本研究发现患者用药前血清 IL-6 水平与使用紫杉类药物化疗后发生神经痛的程度呈正相关,化疗前血清 IL-6 水平高的患者更容易发生 NP。提示我们对治疗前患者血清 IL-6 水平的检测和评估有助于临床识别有高风险进展为疼痛性神经病变的患者,尽早施行临床干预治疗,并为制定干预和治疗 NP 的治疗靶点提供额外的理论依据。

3.4 本研究仍存在一些局限性:首先,未检测患者化疗后的血清 IL-6 水平,未能比较化疗前后 IL-6 的变化,以及研究这些变化与患者化疗疗效的相关性。其次,本研究样本量相对较小,需要更多的临床样本验证,干预 IL-6 是否能在不影响抗肿瘤疗效的同时,有效预防和减少紫杉醇诱导的 NP 症状的发生及发展。此外,血清 IL-6 影响 NP 的具体机制,还需要进行基础研究。

总之,本研究发现化疗前患者血清 IL-6 水平可

作为预测紫杉类药物治疗乳腺癌所致 NP 的血清学指标,促炎因子 IL-6 可能是临床实践中预防或治疗化疗引起的疼痛性周围神经病变的一个重要靶点。在患者化疗前及早给予相关干预措施有望阻止 NP 的发生和进展。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209–249.
- [2] Leo M, Schmitt LI, Kutritz A, et al. Cisplatin-induced activation and functional modulation of satellite glial cells lead to cytokine-mediated modulation of sensory neuron excitability[J]. Exp Neurol, 2021, 341: 113695.
- [3] 刘淑娟,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[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(4):511–513.
- [4] Wang XM, Hamza M, Wu TX, et al. Upregulation of IL-6, IL-8 and CCL2 gene expression after acute inflammation; correlation to clinical pain[J]. Pain, 2009, 142(3):275–283.
- [5] Cameron NE, Cotter MA. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway[J]. Curr Drug Targets, 2008, 9(1):60–67.
- [6] 滕思琳,刘 威,于亚南,等. 白细胞介素-6 与疼痛或疼痛性疾病关系的研究进展[J]. 中华疼痛学杂志, 2021, 17(2):206–211.
- [7] 曹 丽. 疼痛护理干预对带状疱疹后遗神经痛患者视觉模拟评分及睡眠质量的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(2):309–310.
- [8] Hu LY, Mi WL, Wu GC, et al. Prevention and treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: therapies based on CIPN mechanisms[J]. Curr Neuropharmacol, 2019, 17(2):184–196.
- [9] Ibrahim EY, Ehrlich BE. Prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review of recent findings[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 145:102831.
- [10] Loprinzi CL, Maddocks-Christianson K, Wolf SL, et al. The paclitaxel acute pain syndrome: sensitization of nociceptors as the putative mechanism[J]. Cancer J, 2007, 13(6):399–403.
- [11] Kim Y, Jung YH, Park SB, et al. TMI-1, TNF- α -converting enzyme inhibitor, protects against paclitaxel-induced neurotoxicity in the DRG neuronal cells in vitro[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:842779.
- [12] Wang XM, Lehy TJ, Brell JM, et al. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy[J]. Cytokine, 2012, 59(1):3–9.
- [13] Kampan NC, Madondo MT, McNally OM, et al. Interleukin 6 present in inflammatory ascites from advanced epithelial ovarian cancer patients promotes tumor necrosis factor receptor 2-expressing regulatory T cells[J]. Front Immunol, 2017, 8:1482.
- [14] Lee K, Ku JM, Choi YJ, et al. Herbal prescription SH003 alleviates docetaxel-induced neuropathic pain in C57BL/6 mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:4120334.
- [15] 赵薇薇,王 巍,刘怡君,等. 白介素-6 与硼替佐米诱导的神经病理疼痛相关性分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2017, 51(5):417–421.
- [16] 任秀华,杨艳英,曾新桃,等. 腹腔镜胆囊切除术前患者血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平与瑞芬太尼所致痛觉过敏的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(11):85–90.
- [17] Alberti P. Role of neurophysiology in chemotherapy-induced peripheral neuropathy(CIPN)[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(8):1964–1965.
- [18] Bonomo R, Cavaletti G. Clinical and biochemical markers in CIPN: a reappraisal[J]. Rev Neurol (Paris), 2021, 177(8):890–907.
- [收稿日期 2022-09-30][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

刘淑娟,刘梦莹,陈一涛,等. 乳腺癌患者紫杉类药物治疗所致神经病理疼痛与血清 IL-6 水平的相关性研究[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(11):1012–1016.