

多发性骨髓瘤相关神经损害的中西医治疗现状

买尔吾甫·木合布力¹, 王金¹, 秦兰^{2*}

¹新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆医科大学第四附属医院血液科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月19日; 录用日期: 2024年1月13日; 发布日期: 2024年1月19日

摘要

多发性骨髓瘤作为一种恶性血液系统疾病, 其本身就可以造成神经系统的病变, 而在使用化疗药物治疗时也会对神经系统造成损害。随着诊断方案的细化, 诊疗技术的进步以及人们健康意识的提高, 在近年来老龄化加速的大背景下, 其发病率也呈现出逐年上升的趋势。对该病及并发症的防治也越来越受到研究者的关注, 近年来对于多发性骨髓瘤相关神经损害的研究越来越多, 但是中医方向的研究依然薄弱。本文通过对相关研究资料的总结, 对多发性骨髓瘤神经损害的中西医治疗现状进行综述。

关键词

多发性骨髓瘤, 神经损害, 中西医治疗, 综述

The Current State of Integrated Treatment with Chinese and Western Medicine for Nerve Damage Associated with Multiple Myeloma

Margup-Muhbil¹, Jin Wang¹, Lan Qin^{2*}

¹The Fourth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Hematology Department, The Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 19th, 2023; accepted: Jan. 13th, 2024; published: Jan. 19th, 2024

Abstract

Multiple myeloma, a malignant haematological disease, can cause neurological lesions and dam-

*通讯作者。

文章引用: 买尔吾甫·木合布力, 王金, 秦兰. 多发性骨髓瘤相关神经损害的中西医治疗现状[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 934-939. DOI: 10.12677/acm.2024.141133

age to the nervous system when treated with chemotherapeutic drugs. With the refinement of diagnostic protocols, advances in diagnostic and therapeutic techniques, and improved public health awareness, the incidence of multiple myeloma has tended to increase year on year against the backdrop of the accelerated ageing of the population in recent years. The prevention and treatment of this disease and its complications have also received increasing attention from researchers. In recent years, more and more studies have been conducted on the neurological damage caused by multiple myeloma, but research in the direction of traditional Chinese medicine (TCM) is still weak. This paper reviews the current status of integrated Chinese and Western medicine treatment of nerve damage in multiple myeloma by summarising the relevant research data.

Keywords

Multiple Myeloma, Nerve Damage, Integrated Chinese and Western Medicine Treatment, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多发性骨髓瘤(multiple myeloma MM)是由单克隆浆细胞恶性增殖的恶性肿瘤。发病率在恶性血液系统疾病中排名第二,大约占总数的 13% [1]。随着诊断方案的细化,诊疗技术的进步以及人们健康意识的提高,在近年来老龄化加速的大背景下,其发病率也呈现出逐年上升的趋势[2]。对 MM 及其并发症的研究显得越来越重要。

早期 MM 患者基本无明显不适反应,但随着病情的发展,可出现骨质破坏、骨痛、神经系统损伤、贫血、抵抗力降低、出血风险升高、血栓等临床表现[3]。近年来临床使用的化疗药物主要有蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和长春碱类药物,多项研究提示这些治疗药物在有良好的治疗效果的同时,也产生了包含血液学毒性、周围神经损害、消化道不良反应等不良反应[4]。随着 MM 发病率逐年升高以及大量神经毒性化疗药物的使用,多发性骨髓瘤伴发神经损害(multiple myeloma peripheral neuropathy, MMPN)的发生率也呈现上升趋势。MMPN 可以出现包括感觉、运动及自主神经受损的症状或体征,其包含了 MM 疾病过程中出现的所有形式的神经病变[5]。目前为止 MMPN 发生机理尚不明确,现代医学认为 MMPN 可能的发生机理有:肿瘤和其引发的骨质破坏直接压迫神经组织;癌细胞浸润或侵犯神经,引起小纤维损伤、节段性脱髓鞘和轴突变性;以及骨髓瘤伴发“副肿瘤综合征”或肿瘤的“远隔效应” [6] [7] [8]。本文通过近年来多名研究者的临床研究与观察,对多发性骨髓瘤神经系统损害的中西医治疗现况进行综述。

2. 现代医学对 MMPN 的看法

2.1. 流行病学特点

流行病学调查结果表明:初治 MM 患者在治疗前出现 PN 的发生率在 11%左右,而开始化疗的病人出现药物治疗相关型性 PN 的发生率分别为 ① 沙利度胺 25%~75% [9], ② 硼替佐米 40%~60% [10] [11] [12] [13] [14], ③ 长春新碱 10%~24% [15]。有些病人甚至因无法耐受并发症而被迫中断治疗,从而增加因延长治疗周期而增加其治疗费用[16] [17]。从这些资料中不难看出,预防药物治疗相关性神经损害对防止 MMPN 的十分重要。不过,目前对于药物相关神经损害并没有很好的治疗药物,所以预防 MMPN 仍

然是重中之重。

2.2. MMPN 的预防

目前在临床上主要通过减少单次药物使用量, 调整或延长给药间隔, 以及将静脉注射改为皮下注射等手段, 降低药物治疗相关 PN 的发生率, 这也是目前预防药物治疗相关 PN 的最好方法。除此以外, 有关研究提示在 MM 患者化疗同时给予补充包括甲钴胺[18]、叶酸在内的 B 族维生素、镁、钾、以及其他营养神经的药物, 配合加强四肢护理等都可以在一定程度降低 MMPN 的发生率。

2.3. MMPN 的治疗

在治疗已经发生的 MMPN 时, 最重要的是对原发病的控制, 如果原发病控制不理想, 必然会导致治疗周期的延长, 使患者使用神经毒性药物的时间延长, 进而增加神经损害可能及严重程度。与此同时还需要积极使用神经保护剂尽可能修复神经细胞的病理变化。主要使用药物有甲钴胺等 B 族维生素和神经生长因子等促进神经修复的药物[19]。对于神经性疼痛的患者可以适当给予神经类药物, 对于轻度疼痛予以非阿片类止痛药口服, 中度疼痛予以弱效阿片类止痛药口服, 重度疼痛予以强效阿片类止痛, 根据耐受程度调整剂量[20]。

3. 中医对 MMPN 的认识

3.1. 中医对 MMPN 认识的沿革

中医古籍中虽无周围神经损害这种病名, 但可以肯定的是, 中医对周围神经损伤的治疗一直在不断地发展和完善。历代医家多将其归属“伤筋”“痹证”“痿证”等范畴。病因可以包括外伤、寒湿、痰湿、气滞、血瘀等因素。这些病因可以导致气血运行不畅, 经络阻塞, 导致四肢不得濡养而麻木不仁。本病证属本虚标实, 以气阴两虚者居多, 标实的主要体现在瘀。瘀血阻络, 脉络失养是其病机关键。《黄帝内经》的记载, 痹症是由风、寒、湿三种邪气同时侵袭人体, 导致经络闭塞, 气血运行不畅所引起的疾病; 《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》的记载, 外证身体不仁, 如风痹状。隋代的《诸病源候论》提出了由血气虚弱引发痹症的观点; 在治疗上各医家也留下了诸如桂枝芍药知母汤、乌头汤的经典方剂。也有像叶天士对痹久不愈, 邪入于络者重用虫类药物以达到活血化瘀的目的。

在 2019 年版《多发性骨髓瘤中西医结合诊疗专家共识》中将金匱要略中的黄芪桂枝五物汤以及医林改错中的补阳还五汤作为 MM 相关周围神经病变的治疗底方。用来治疗由正气不足、邪滞经络, 经络不通所致的手足麻木、冷痛等症状[21] [22]。

目前大多数的研究方向多从“虚”、“瘀”等方向进行研究, 这是贯穿 MMPN 疾病发展的两大病因。然而 MMPN 所致“痹症”与寻常“痹症”不同。MMPN 作为 MM 的并发症, 在治疗时必须将原发病中重要的病因“癌毒”也考虑在内。MM 早期阶段主要证候特点为肾虚血瘀。肾虚和血瘀相互影响, 互为病因。肾虚血瘀是各类老年病、慢性病和人体衰老的共同病理机制。MM 在早期阶段骨髓中出现异常细胞增殖可以解释为由于感受外邪、起居不慎、饮食不节、情志不遂、或劳欲内伤导致肾气受损, 肾气虚损导致骨髓正常功能受阻, 进而出现异常细胞增殖。免疫球蛋白升高后会影血液黏度, 影响血液运行, 进而形成“血瘀”。“血瘀”阻滞气血运行, 导致四肢末端不得温煦濡养, 继而出现四肢末端麻木不仁、怕冷、皮肤感觉异常等症状。形成随着病情发展邪气愈盛而正气渐虚, 损及肾阴, 机体的动态平衡被打破, 肾虚血瘀的病理状态逐步形成, 并最终向着肾虚无制、瘀毒肆虐的方向发展。本病并非单纯的虚症, 由于多发性骨髓瘤的病机是癌毒与外感热毒内舍于骨髓, 并且在治疗过程中使用的化疗药物也可归为外来邪气, 故而提出外部毒邪入里, 耗伤气血, 损及肾阴, 气血阻滞为主要病因, 肾虚血瘀贯穿疾病发展

全过程, 本病病位在髓, 与肝、脾、肾关系密切, 以髓为本, 发为本病。MM 患者多为老年群体, 肾气渐衰, 接触毒邪后, 耗损气血, 阴阳失调, 久病必虚, 血行受阻而成瘀, 血瘀气滞, 则四肢不荣, 麻木不仁。所以中医认识 MMPN 不应该局限于虚和瘀, 更多的也应该思考毒邪对于机体的影响, 在治疗中应当做到攻邪扶正并重, 不可一味攻伐或一味进补。而应该随着 MM 患者在疾病的不同发展阶段所表现出的症候特点选择不同的治法, 攻补各有侧重。

3.2. 现代中医对 MMPN 的相关研究

何小刚等人则认为本病病位在脾肾, 脾主四肢, 脾肾阳虚则不能运化输布津液至四肢而出现麻木等症[23]。曹鹏认为出现麻木不仁是因为经脉得不到阳气温煦, 应以调畅气机为治[24]。杨薛认为本病之人多挟痰, 故而注重在补益肝肾的前提下加用化痰的方法[25], 杨小芳认为 MM 的病机是癌毒与外感热毒内舍于骨髓, 热毒炼液为痰, 瘀阻经络, 影响气血运行, 故而主张用五味消毒饮加味治疗邪毒化热证的 MM 患者, 对热证明显的患者提供了治疗思路[26]。郭丽[27]等人采用补肾活血通络自拟方治疗该病都取得了不错的疗效。除此以外还有不少医师选择包括针灸, 推拿, 理疗外敷、穴位按压和音乐等治疗手段治疗本病, 也取得了不错的疗效。陈银鬆[28]运用温经玉龙散联合热奄包治疗早期 MMPN, 取得了缓解患者疼痛的疗效。吴艳荣[29]用自拟方熏洗、王骁[30]运用中药外敷的方式治疗 MMPN, 在避免口服药物在体内代谢对患者肝肾功能造成损伤的前提下, 通过活血化瘀、温经通脉的治法, 促进了神经传导速度的恢复。近年来针灸也日渐成为探索解决 MM 合并周围神经病变的治疗的一个重要领域[31] [32]。赵薇薇[33]使用针灸来治疗药物相关性 MMPN 患者, 艳萍[34]等人使用了针灸中双侧取穴的手法治疗 MMPN。这些尝试对于将未来 MMPN 的治疗有着很重要的意义。

4. 小结

MM 作为恶性血液系统疾病, 其疾病本身以及治疗过程中化疗药物的使用, 均能不同程度引起神经系统损害。随着近年来 MM 相关神经损害发生率的升高, 研究者对 MMPN 的防治研究也多了起来, 并找到了一些预防神经损害和降低 MMPN 发生后严重程度的方法。相关研究已显示出了中西医结合治疗对于 MMPN 的防治有一定的优势。其不仅能提高 MM 患者的生活质量、治疗满意度、患者依从度, 并且对缩短疗程、减轻经济负担有着积极作用。但是目前的研究方向多与现代医学治疗方案相关, 针对中医药干预效果的研究相对较少。MMPN 的中医治疗理论仍需进一步补充和完善, 对于 MMPN 的中医治疗依然需要进一步的探索。

参考文献

- [1] Rashid, M., Toh, T.B., Hooi, L., et al. (2018) Optimizing Drug Combinations against Multiple Myeloma Using a Quadratic Phenotypic Optimization Platform (QPOP). *Science Translational Medicine*, **10**, eaan0941. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan0941>
- [2] 刘婷婷, 侯健. 高危多发性骨髓瘤的现状挑战与思考[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(6): 271-274.
- [3] 管鑫鑫, 刘松江. 多发性骨髓瘤的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2022, 12(11): 10138-10145. <https://doi.org/10.12677/acm.2022.12111462>
- [4] 刘志强, 夏海龙, 李承君, 夏磊. 硼替佐米不同给药途径对周围神经病变的发生率和风险的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(5): 1654-1663.
- [5] Delforge, M., Bladé, J., Dimopoulos, M.A., et al. (2010) Treatment-Related Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma: The Challenge Continues. *The Lancet Oncology*, **11**, 1086-1095. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70068-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70068-1)
- [6] 董世武, 胡文辉. 破而后立: 骨骼系统中破骨细胞新功能解析[J]. *第三军医大学学报*, 2022, 44(1): 79-88.
- [7] 蔡宜诺, 刘景华, 张美玉, 等. 多发性骨髓瘤中枢神经系统浸润 7 例临床分析[J]. *重庆医学*, 2021, 50(2): 220-223.

- [8] 董会卿. 神经副肿瘤综合征[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(2): 96-99.
- [9] Morawska, M., Grzasko, N., Kostyra, M., *et al.* (2015) Therapy-Related Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma Patients. *Hematological Oncology*, **33**, 113-119. <https://doi.org/10.1002/hon.2149>
- [10] Dimopoulos, M.A., Mateos, M.V., Richardson, P.G., *et al.* (2011) Risk Factors for, and Reversibility of, Peripheral Neuropathy Associated with Bortezomib-Melphalan-Prednisone in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma: Sub-Analysis of the Phase 3 VISTA Study. *European Journal of Haematology*, **86**, 23-31. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01533.x>
- [11] Richardson, P.G., Sonneveld, P., Schuster, M.W., *et al.* (2009) Reversibility of Symptomatic Peripheral Neuropathy with Bortezomib in the Phase III APEX Trial in Relapsed Multiple Myeloma: Impact of a Dose-Modification Guideline. *British Journal of Haematology*, **144**, 895-903. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07573.x>
- [12] Hrusovsky, I., Emmerich, B., Von Rohr, A., *et al.* (2011) Bortezomib Retreatment in Relapsed Multiple Myeloma—Results from a Retrospective Multicentre Survey in Germany and Switzerland. *Oncology*, **79**, 247-254. <https://doi.org/10.1159/000322866>
- [13] Petrucci, M.T., Giraldo, P., Corradini, P., *et al.* (2013) A Prospective, International Phase 2 Study of Bortezomib Retreatment in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*, **160**, 649-659. <https://doi.org/10.1111/bjh.12198>
- [14] Richardson, P.G., *et al.* (2009) Single-Agent Bortezomib in Previously Untreated Multiple Myeloma: Efficacy, Characterization of Peripheral Neuropathy, and Molecular Correlations with Response and Neuropathy. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 3518-3525. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.3087>
- [15] Richardson, P.G., Delforge, M., Beksac, M., *et al.* (2012) Management of Treatment-Emergent Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma. *Leukemia*, **26**, 595-608. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.346>
- [16] Mileskin, L., Stark, R., Day, B., *et al.* (2006) Development of Neuropathy in Patients with Myeloma Treated with Thalidomide: Patterns of Occurrence and the Role of Electrophysiologic Monitoring. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 4507-4514. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.6689>
- [17] Koeppen, S. (2014) Treatment of Multiple Myeloma: Thalidomide-, Bortezomib-, and Lenalidomide-Induced Peripheral Neuropathy. *Oncology Research and Treatment*, **37**, 506-513. <https://doi.org/10.1159/000365534>
- [18] 姚卫芹, 颜灵芝, 商京晶, 等. 来那度胺联合硼替佐米和地塞米松诱导治疗初诊多发性骨髓瘤患者的疗效和安全性[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(8): 657.
- [19] 李校堃, 刘旭, 刘建华, 等. 细胞生长因子在神经康复与神经可塑性中的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2022, 28(2): 175-182.
- [20] 杨便红, 南虹, 刘爽, 等. 循证护理模式对多发性骨髓瘤不良反应干预调查及实践研究[J]. 护理学, 2022, 11(4): 484.
- [21] 多发性骨髓瘤中西医结合诊疗专家共识(2019) [J]. 中华医学杂志, 2019(28): 2169-2175.
- [22] 孙章艳, 肖天宝. 黄芪桂枝五物汤对化疗后周围神经病变临床及机制的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(24): 23-25, 27.
- [23] 何小刚, 等. 从脾肾阳虚论治痿证[J]. 中医药学报, 2014, 42(3): 129-130.
- [24] 曹鹏, 霍介格. 从血携论治化疗相关性周围神经病变[J]. 光明中医, 2013, 28(1): 12-13.
- [25] 杨薛, 胡致平. 论痰在多发性骨髓瘤中医病因病机中的作用[J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(7): 547-549.
- [26] 杨小芳, 阮莉娅, 程秋琴. 五味消毒饮加味预防 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤致周围神经病变 35 例[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(3): 205-206.
- [27] 崔思远, 杨真, 崔兴, 等. 补肾活血通络方联合改良 PD 方案诱导治疗初治多发性骨髓瘤疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2019(5): 987-990.
- [28] 陈银崧, 吴静文, 莫美娟. 温经活络外治法治疗多发性骨髓瘤合并早期周围神经病变临床研究[J]. 河南中医, 2022, 42(6): 919-922.
- [29] 郭玲, 李倩, 曹灿, 彭艳, 雷娟娟, 江劲波. 中药熏洗法治疗多发性骨髓瘤周围神经病变临床研究[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(3): 536-539.
- [30] 王骁, 陈丽, 刘广杰, 等. 骨转移癌疼痛的治疗进展[J]. 中国全科医学, 2020, 23(12): 1571.
- [31] Liu, J.H., Fan, H.S., Deng, S.H., *et al.* (2021) Central Nervous System Toxicity Caused by Bortezomib: Five Case Reports and a Review of Literature. *Chinese Journal of Hematology*, **42**, 63-69.
- [32] 王磊, 徐晓度, 姚利娟, 黄雨婷, 邹璆, 吴冰, 殷德猛. 针灸对多发性骨髓瘤患者化疗相关周围神经病变的干预

效果[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(2): 28-30.

- [33] 赵薇薇, 董秀帅, 刘瑶, 等. 硼替佐米治疗多发性骨髓瘤致消化系统自主神经病变相关研究[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(7): 486-489.
- [34] 田艳萍, 张莹, 贾英杰. 温针灸对奥沙利铂化疗后外周神经毒性的疗效观察[J]. 天津中医药, 2011, 28(3): 212-213.