

· 科研综述 ·

加压疗法防治化疗致周围神经病变的研究进展

彭媛^{1,2}, 何川¹, 林玉云¹, 杨敬稀¹, 陈玉琴^{1*}

1. 川北医学院附属医院, 四川 637000; 2. 重庆市人民医院

Research progress on application of compression therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy

PENG Yuan, HE Chuan, LIN Yuyun, YANG Jingxi, CHEN Yuqin

Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan 637000 China

Corresponding Author CHEN Yuqin, E-mail: 644939594@qq.com

Keywords peripheral neuropathy; pressure therapy; chemotherapy; nursing; review

摘要 综述加压疗法在化疗致周围神经病变中的应用,总结加压疗法的主要类型、原理及影响因素,以期为加压疗法干预化疗致周围神经病变的临床实践和研究提供参考。

关键词 周围神经病变;加压疗法;化疗;护理;综述

doi:10.12102/j.issn.1009-6493.2024.01.017

化疗致周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)是肿瘤病人化疗期间常见的剂量限制性药物不良反应,是包括铂类、长春碱类和紫杉类等化疗药物对周围神经功能造成损伤,产生的一系列神经功能紊乱症状和体征^[1]。一项对超过 4 000 例病人的荟萃分析发现,在化疗后第 1 个月 CIPN 的患病率约为 68.1%,第 3 个月约为 60.0%,6 个月后仍然高达 30.0%^[2]。CIPN 不仅会引起病人手脚麻木、疼痛等不适,降低病人的生活质量,还可导致治疗周期延长,化疗药物剂量减少甚至进展到终止化疗的程度,严重影响治疗效果^[3]。目前,临床上对于 CIPN 最主要的干预措施是调整剂量和用药时间^[4],此措施会影响治疗效果、延长治疗周期。药物干预中,度洛西汀治疗 CIPN 相关神经性疼痛效果较好,但它不能解决麻木等其他问题,且在治疗过程中常导致病人出现口干、腹泻、便秘和头晕等不适^[5]。其余药物(如神经营养类药物)在治疗紫杉类药物引起的感觉异常周围神经病中有一定治疗效果,但作用仍存争议^[6]。相比药物干预,非药物

干预方法更经济、安全,且不良反应少,受到国内外研究者的青睐。主要干预措施包括针刺疗法、按摩疗法、运动干预、冷冻疗法和加压疗法等,这些措施在现有 CIPN 的防治研究中都表现出一定效果,但每种干预措施都存在一定的不足。针刺疗法对于 CIPN 的改善作用相对明确,但专业性较强,需专业人员操作实施,不利于推广^[7];按摩防治 CIPN 研究处于起步阶段,研究较少,其有效性仍需进一步验证^[8];运动训练需要专业人员根据病人身体情况制订个性化运动方案,并进行监督和指导,且最佳运动强度、频率、持续时间等仍需进一步探索^[9];冷冻疗法因病人的低耐受性和许多医院没有足够的冷冻设备等原因,在临床护理中的可用性受到限制^[10]。其中加压疗法因其具有操作简单、病人易于接受等临床优势,近年来受到众多研究者的关注^[6, 11]。欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)相关指南指出加压疗法可以用于临床 CIPN 的预防^[11],美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)相关指南指出加压疗法可以预防 CIPN 症状,由于研究有限,尚未推荐该方法应用于临床^[6]。近年来,加压疗法应用于 CIPN 的研究增多,关于加压疗法防治 CIPN 的效果以及如何科学实施加压疗法等仍存在争议,现对加压疗法应用于 CIPN 的临床研究现状进行综述,以期 CIPN 的临床实践和研究提供参考。

作者简介 彭媛,护师,硕士研究生在读

***通讯作者** 陈玉琴, E-mail: 644939594@qq.com

引用信息 彭媛,何川,林玉云,等.加压疗法防治化疗致周围神经病变的研究进展[J].护理研究,2024,38(1):103-106.

1 加压疗法的类型

1.1 持续性加压

一项多中心临床试验研究分析了持续佩戴手术手套(持续性压力)预防CIPN的效果^[12],该试验对接受白蛋白结合型紫杉醇治疗的42例乳腺癌病人实施手术手套加压法。在病人一侧手上佩戴2只比适合尺寸小1号的手术手套,佩戴时间为药物输注前30 min至输注结束后30 min,对侧手形成自身对照。结果显示,受外科手套保护的试验侧手较对照侧手神经毒性发生率明显降低(感觉神经病变21.4%与76.1%;运动神经病变26.2%与57.1%)。该研究同时显示与佩戴手术手套前相比,试验侧指尖的温度降低了1.6~2.2℃,而对照侧指尖温度并未下降。另一项研究对比了43例使用白蛋白结合型紫杉醇化疗的乳腺癌病人冷冻疗法和加压疗法预防CIPN的疗效,随机选取病人1只手戴冰冻手套,另1只手戴双层小于自身尺寸1个尺寸的手术手套。冰冻手套佩戴时间为白蛋白结合型紫杉醇输注前15 min到结束后15 min,手术手套佩戴时间为白蛋白结合型紫杉醇输注前30 min到结束后30 min^[13]。采用了美国国立癌症研究所常见不良事件术语标准评价量表第4版、病人神经毒性问卷和癌症治疗-紫杉烷功能评估量表评估CIPN的症状,结果显示,使用冷冻手套和手术手套CIPN的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。而已有研究显示冷冻疗法可有效降低CIPN的发病率及严重程度^[14-16]。同时,该研究使用热成像技术测量了干预前后每个手指尖的温度,佩戴冷冻手套组指尖的温度平均下降8.3~9.8℃,佩戴手术手套组平均下降3.0~3.8℃。

Ohno等^[17]研究将14例使用白蛋白结合型紫杉醇化疗的乳腺癌病人分为3S组($n=7$)和对照组($n=7$)。3S组每次输注白蛋白结合型紫杉醇开始时病人穿戴压力袖子和长筒袜持续加压治疗24 h,同时给予预防药物,包括goshajinkigan(日本传统草药,具有缓解外周感觉障碍和改善外周血流量的作用)、甲钴胺、拉呋替丁。3S组提高了白蛋白结合型紫杉醇的给药剂量(3S组的每周平均剂量为77.1 mg/m²,对照组为64.7 mg/m²),CIPN的症状较对照组更轻。该加压法同时结合了相关预防药物,并不能证明独立加压治疗的效果。但有荟萃分析结果显示,单独使用goshajinkigan或甲钴胺并不能预防或缓解CIPN^[18-19]。因此,压力袖子和长筒袜对CIPN的预防效果还需更多的研究证明。

持续压力加压应用于CIPN的预防现有研究主要加压设备包括手术手套、压力袖套、压力袜套等,病人

耐受性及依从性较好。目前,持续性压力加压预防CIPN的研究主要针对的病人是使用紫杉类化疗的病人。结果评估方式多以主观测量工具为主,虽然加入了指尖温度等指标,但仍然缺乏相对客观、特异性的指标,影响干预效果的判断准确性。

1.2 间歇性压力加压

脚部的CIPN会改变病人的平衡控制,从而增加跌倒的风险^[20]。间歇充气加压(intermittent pneumatic compression, IPC)是利用机械充气的外力压迫下肢静脉,肢体反复加压后再卸压,依次按摩足部、小腿、膝盖、大腿,力度均匀,达到按摩下肢的作用,可改善肢体组织和末梢神经供血供氧,同时还可促进静脉回流,加速排泄废弃代谢产物^[21]。Winberg等^[22]使用定制的间歇充气加压装置对7例CIPN病人双腿小腿施加100 mmHg压力持续5 min。该压缩装置由2个袖口组成,每个袖口包含5个充气气囊,这些气囊包裹在小腿上,并用可调节的尼龙带固定在适当的位置。每条腿上都固定了一个袖口,从脚踝到膝盖以蠕动方式依次快速充气和放气。7例病人中有5例在IPC干预后立即感到CIPN症状改善,如能更好保持平衡、神经病变的感觉症状减少、与地面接触感得到改善。此外,研究结果还表示IPC可显著改善CIPN病人静态和动态平衡控制,降低跌倒风险。病人自我报告足部感觉有改善,这可能提高病人的生活质量。

间歇性压力加压主要应用于CIPN发生后,缓解病人CIPN的症状,相关研究较少,研究涉及的样本量较小,需要进一步进行样本量较大的试验来确定该干预措施的效果。

1.3 冷冻加压

Bandla等^[23]对13例接受紫杉类药物治疗的病人进行冷冻加压疗法,使用特有的设备给予干预组病人低温加压治疗,该设备使病人四肢同时接受16℃冷冻和5~15 mmHg的循环压力。干预时间为化疗前1 h至化疗结束后30 min,总持续时间不能超过4 h。研究显示,冷冻加压治疗的安全性和耐受性比冷冻疗法更好,且能更大程度地降低皮肤温度。在化疗之前、化疗结束时和化疗结束后3个月3个时间点,对比冷冻组、控制组(没有肢体低体温)的神经传导变化,结果显示冷冻加压治疗组更好地保持运动神经传导振幅。试验结果表明在预防CIPN的效果上冷冻加压疗法显示出更大的优势。

加压治疗与冷冻疗法联合通常用于治疗急性损伤,可以改善病人对低温的耐受性,提高冷冻的程度和

深度。冷冻加压可能是由于加压减少了冷冻设备与身体组织之间的空间量,提高了冷疗法对组织的作用,比单独的冷冻疗法有更好的冷却效果^[24]。冷冻加压比冷冻疗法(冷却而不压缩)更快达到更低的温度,增加冷却速率^[25]。

2 加压疗法防治 CIPN 的原理

2.1 阻断神经营养

周围神经有两套血管系统:外来系统,即局部营养血管和神经外膜血管;内在系统,即神经内膜内纵行走向的毛细血管网^[26]。血管系统通过血液的流动向周围神经系统输送氧气和营养物质的同时,也将药物运输至周围神经系统。Hirata 等^[27]对 6 名成年女子的前臂、腕部及手指分别进行加压(压迫强度 10~40 mmHg、压迫带幅宽度为 3~15 cm),结果显示手指的血流量都有下降。Nakahashi 等^[28]发现对受试者的下肢加压会降低脚趾的皮肤血流量。Tsuyuki 等^[12-13]的研究表示,佩戴手术手套可有效降低手指指尖的温度,说明佩戴手术手套可能降低指尖的血流量。Ohno 等^[17]的研究指出对四肢加压可以增加小动脉流向动静脉吻合处的血流量,使毛细血管流量保持在最低限度。上述研究表明加压疗法预防 CIPN 的原理可能是化疗药物输注期间通过穿戴设备对四肢进行持续加压,减少末梢循环血流量,防止过多的药物在外周组织神经滞留,使药物在表皮神经暴露减少,从而减轻化疗药物对末梢神经的损伤。目前,加压疗法预防 CIPN 的研究人群主要是使用紫杉类化疗药物的病人,而对于使用其他化疗药物人群的研究较少见,这可能与紫杉类化疗药引起的 CIPN 的机制是直接损伤神经轴索有关^[4]。

2.2 加速静脉回流

在非药物输注时段,通过穿戴 IPC 装置,给予病人下肢间歇性压力,促进静脉回流,改善肢体组织和末梢神经供血供氧,加速废弃代谢产物排出,达到治疗 CIPN 的作用。有研究表明物理按摩可通过提高组织皮肤的温度、增加血流量帮助病人减轻 CIPN 的症状并提高生活质量^[29],针灸疗法改善 CIPN 症状的作用机制也被认为与血流量的改变有关^[30]。同样,IPC 也可以改善肢体组织和末梢神经的血供情况。IPC 在加压时可使肢体静脉血管尽量排空,减压时静脉血液自动回流,肢体反复加压后再卸压,改善肢体血液循环^[21]。Winberg 等^[22]的研究结果进一步证明,IPC 具有改善和治疗 CIPN 的潜力。期待未来更多的研究证实 IPC 治疗和改善 CIPN 症状的效果。

3 加压疗法的影响因素

3.1 加压时长

对于加压时长的选择原因,相关研究均未给出具体解释。如 Tsuyuki 等^[12]是参考冷冻手套的研究确定的加压时长,而 Kanbayashi 等^[13]则是参考了 Tsuyuki 等^[12]的研究。但通过相关文献发现白蛋白结合型紫杉醇的血药浓度的峰值时间平均为 30 min^[31]。Tsuyuki 等^[12]对干预侧手加压至化疗后 30 min,降低了干预侧手在血药浓度峰值时期的血流量,避免了手部周围神经暴露于高浓度药物。因此,在预防白蛋白结合型紫杉醇引起的 CIPN 加压治疗中,该加压时长具有一定的可行性。Ohno 等^[17,32]的研究中并未对干预时长的原因做出解释,两者都是让病人从化疗开始穿戴压力袜和压力袖套 24 h,穿戴时间较长且并未对病人的舒适度进行分析。加压时长应综合多方面的因素考虑,如药物的血药浓度峰值、半衰期以及病人的舒适度和依从性等。

3.2 压力大小

加压疗法在 CIPN 应用所需要压力尚未达成共识。Tsuyuki 等^[12-13]应用比标准尺码小 1 号的手套进行双层加压,但并未测量手部所受到压力的大小,Ohno 等^[17]的研究中并未对压力的大小进行说明,Yamanouchi 等^[32]的研究采用了 15~20 mmHg 的压力,而 Bandla 等^[23]的冷冻加压法中采用了 5~15 mmHg 的循环压力。刘海楠^[33]在不同压力的中筒袜对下肢皮下血管血流量影响研究中发现,较大的压力可以在更短的时间降低足背皮下血管血流速度,但当加压时间持续到 35~45 min 时,I 级压力袜对血流的抑制效果可以与 III 级压力持平。压力大小还需进一步研究探索,同时,为达到最佳加压效果,也应将开始加压的时间点纳入考虑范围。

3.3 加压部位及面积

Nakahashi 等^[28]发现使用同样的压力对受试者的小腿部位和大腿部位分别进行加压,小腿部位对脚趾的皮肤血流量影响比大腿部位大。同时,加压面积越大,对皮肤血流量的影响也越大。未来的研究和临床应用也应选择合适的加压部位以及面积。

4 小结

加压疗法在预防和减轻 CIPN 症状方面显示出一定的潜力和优势。目前用于防治 CIPN 的加压类型主要有持续性压力加压、间歇性压力加压、冷冻加压 3 种。现有研究表明持续性压力加压在化疗药物输注期间作用于四肢减少末梢循环血流量,可以预防 CIPN 的发生或减轻 CIPN 的症状。而间歇性压力加压在

CIPN发生后、非化疗药物输注期间作用于病人下肢,促进静脉回流,可以加速药物的代谢,缓解CIPN的症状,达到治疗CIPN的作用。另外,加压还可以提高冷冻疗法预防CIPN的效果。加压疗法常用的工具主要有手术手套、压力袖套、压力袜套等,这些工具操作简单、价格低廉,病人接受度较高,可大大提升病人对该干预措施的依从性。但是目前对于加压疗法的研究仍相对较少,且最佳压力强度、持续时间、加压部位、加压面积等仍需进一步探索,还需要更多的试验来证明加压疗法预防及改善CIPN症状的效果,以便为CIPN的管理制定最佳策略,并为未来的临床指导提供强有力的证据。

参考文献:

- BANACH M, JURANEK J K, ZYGULSKA A L. Chemotherapy-induced neuropathies: a growing problem for patients and health care providers[J]. *Brain and Behavior*, 2016, 7(1):e00558.
- SERETNY M, CURRIE G L, SENA E S, *et al.* Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pain*, 2014, 155(12):2461-2470.
- ALBERS J W, CHAUDHRY V, CAVALETTI G, *et al.* Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds [J]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(3):CD005228.
- 紫杉类药物相关周围神经病变规范化专家共识专家委员会. 紫杉类药物相关周围神经病变规范化专家共识[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(3):123-125.
- GARCIA M K, COHEN L, GUO Y, *et al.* Electroacupuncture for thalidomide/bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a feasibility study[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2014, 7:41.
- LOPRINZI C L, LACCHETTI C, BLEEKER J, *et al.* Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2020, 38(28):3325-3348.
- HWANG M S, LEE H Y, CHOI T Y, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the efficacy of acupuncture and electroacupuncture against chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Medicine*, 2020, 99(17):e19837.
- 彭玉晓, 胡小冬, 杜慧姣, 等. 化疗致周围神经病变非药物干预的研究进展[J]. *中华护理杂志*, 2019, 54(12):1907-1910.
- 刘梦婷, 沈霞, 鲍关爱, 等. 运动干预对化疗诱导周围神经损伤影响的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2023, 38(1):120-123.
- NG D Q, TAN C J, SOH B C, *et al.* Impact of cryotherapy on sensory, motor, and autonomic neuropathy in breast cancer patients receiving paclitaxel: a randomized, controlled trial[J]. *Frontiers in Neurology*, 2020, 11:604688.
- 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]. *Annals of Oncology*, 2020, 31(10):1306-1319.
- TSUYUKI S, SENDA N, KANNG Y, *et al.* Evaluation of the effect of compression therapy using surgical gloves on nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II multicenter study by the Kamigata breast cancer study group[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2016, 160(1):61-67.
- KANBAYASHI Y, SAKAGUCHI K, ISHIKAWA T, *et al.* Comparison of the efficacy of cryotherapy and compression therapy for preventing nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a prospective self-controlled trial[J]. *Breast*, 2020, 49:219-224.
- HANAI A, ISHIGURO H, SOZU T, *et al.* Effects of cryotherapy on objective and subjective symptoms of paclitaxel-induced neuropathy: prospective self-controlled trial[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2018, 110(2):141-148.
- YANG T T, PAI H C, CHEN C Y. Effect of cryotherapy on paclitaxel-induced peripheral neuropathy of the hand in female breast cancer patients: a prospective self-controlled study[J]. *International Journal of Nursing Practice*, 2023, 29(4):e13094.
- CHITKUMARN P, RAHONG T, ACHARIYAPOTA V. Efficacy of Siriraj, in-house-developed, frozen gloves for cold therapy reduction of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in gynecological cancer patients: randomized controlled trial[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2022, 30(6):4835-4843.
- OHNO T, MINE T, YOSHIOKA H, *et al.* Management of peripheral neuropathy induced by nab-paclitaxel treatment for breast cancer[J]. *Anticancer Research*, 2014, 34(8):4213-4216.
- KURIYAMA A, ENDO K. Goshajinkigan for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2018, 26(4):1051-1059.
- SAWANGJIT R, THONGPHUI S, CHAICHOMPU W, *et al.* Efficacy and safety of mecobalamin on peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2020, 26(12):1117-1129.
- BAO T, BASAL C, SELUZICKI C, *et al.* Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2016, 159(2):327-333.
- 朱婷, 张玉娟, 仲荣洲, 等. 加压疗法治疗肢体肿胀的研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2021, 34(14):2401-2403.
- WINBERG T B, HEDGE E T, PETERSON S D, *et al.* Influence of intermittent pneumatic compression on foot sensation and balance control in chemotherapy-induced peripheral neuropathy patients[J]. *Clinical Biomechanics*, 2021, 90:105512.
- BANDLA A, TAN S, KUMARAKULASINGHE N B, *et al.* Safety and tolerability of cryocompression as a method of enhanced limb hypothermia to reduce taxane-induced peripheral neuropathy [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2020, 28(8):3691-3699.
- TOMCHUK D, RUBLEY M D, HOLCOMB W R, *et al.* The magnitude of tissue cooling during cryotherapy with varied types of compression[J]. *Journal of Athletic Training*, 2010, 45(3):230-237.
- MERRICK M A, KNIGHT K L, INGERSOLL C D, *et al.* The effects of ice and compression wraps on intramuscular temperatures at various depths[J]. *Journal of Athletic Training*, 1993, 28(3):236-245.
- 薛景凤. 周围神经内微循环障碍对其结构和功能的影响[J]. *承德医学院学报*, 1999, 16(1):65-66.
- HIRATA K, YOSHIDA M. Effects of cuff compression intensity and cuff width on skin blood flow measured by a laser-Doppler flowmeter[J]. *Journal of the Japan Research Association for Textile End-Uses*, 1995, 36(1):154-161.
- NAKASHI M, MOROOKA H, NAKAMURA N, *et al.* An analysis of waist-hip factors that affect subjective feeling and physiological response: for the design of comfortable women's foundation garments[J]. *Fiber*, 2005, 61(1):6-12.
- CUNNINGHAM J E, KELECHI T, STERBA K, *et al.* Case report of a patient with chemotherapy-induced peripheral neuropathy treated with manual therapy (massage) [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2011, 19(9):1473-1476.
- WONG R, SAGAR S. Acupuncture treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a case series[J]. *Acupuncture in Medicine*, 2006, 24(2):87-91.
- LI J L, LI W, DAI X J, *et al.* Bioequivalence of paclitaxel protein-bound particles in patients with breast cancer: determining total and unbound paclitaxel in plasma by rapid equilibrium dialysis and liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2019, 13:1739-1749.
- YAMANOUCI K, KUBA S, MATSUMOTO M, *et al.* An evaluation of the efficacy of compression therapy using sleeves and stockings to prevent docetaxel-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients[J]. *Acta Medica Okayama*, 2022, 76(6):689-694.
- 刘海楠. 压力袜服用性能及其对人体下肢血流影响的研究[D]. 天津: 天津工业大学, 2021.

(收稿日期: 2023-03-30; 修回日期: 2023-12-15)

(本文编辑 崔晓芳)