

儿童急性 B 淋巴细胞白血病合并 化疗诱导周围神经病变的临床特点及预后分析

周昕羽, 汤继宏*, 肖潇, 冯隽, 杨乐天, 徐欢, 武银银

苏州大学附属儿童医院 神经内科, 江苏 苏州 215025

摘要:目的 总结急性 B 淋巴细胞白血病 (B-ALL) 患儿发生化疗诱导的周围神经病变 (CIPN) 特征, 探讨 CIPN 发生及预后的危险因素。方法 回顾性分析 2020 年 6 月至 2023 年 12 月苏州大学附属儿童医院血液肿瘤科 29 病区收治的接受化疗并已结束化疗 6 个月的 60 例 B-ALL 患儿的临床资料。结果 B-ALL 合并 CIPN 共 37 例, CIPN 发生率为 61.7%; 发病年龄增加是儿童发生 CIPN 的危险因素 [$OR=1.209, 95\% CI(1.023\sim 1.428), P=0.026$]; 感觉神经功能障碍发生率 (78.4%) 最高; 肌电图检查提示 B-ALL 合并 CIPN 为具有一定可逆性的多发性周围神经源性损害; 化疗各阶段中在诱导期出现 CIPN 的有 13 例 (35.1%), 占比最高; 结束化疗后 6 个月 CIPN 好转率 67.6%, 发病年龄 [$OR=2.418, 95\% CI(0.212\sim 2.106), P=0.018$] 及 CIPN 严重程度 [$OR=203.394, 95\% CI(2.29\sim 18065.04), P=0.02$] 为 CIPN 患儿预后的危险因素, 发病年龄越大、CIPN 严重程度越高, 预后较差。结论 B-ALL 患儿合并 CIPN 为可逆性多发性周围神经损害, CIPN 的发生及转归可能与患儿的个体差异有关。

关键词: 儿童急性 B 淋巴细胞白血病; 化疗诱导的周围神经病变; 危险因素; 临床表现; 预后

中图分类号: R725.9 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.10.1394

Clinical characteristics and prognosis of acute B-lymphoblastic leukemia complicated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children

ZHOU Xinyu, TANG Jihong*, XIAO Xiao, FENG Jun, YANG Letian, XU Huan, WU Yinyin

Department of Neurology, Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215025, China

Abstract: Objective To summarize the characteristics of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) in children with acute B-lymphoblast leukemia (B-ALL) and to identify the influencing factors and prognosis of CIPN. **Methods** The clinical data of 60 children with B-ALL admitted to the 29th Ward of the Department of Hematology and Oncology, Children's Hospital Affiliated to Soochow University from June 2020 to December 2023 who received chemotherapy and had finished chemotherapy for 6 months were retrospectively reviewed. **Results** There were 37 cases of B-ALL combined with CIPN; the incidence of CIPN was 61.7%. Increasing age of onset was a risk factor for CIPN in children [$OR=1.209, 95\% CI(1.023-1.428), P=0.026$] with the highest incidence of sensory nerve dysfunction (78.4%). Electromyography indicated that B-ALL combined with CIPN was multiple peripheral neurogenic lesions with certain reversibility. In the induction stage of chemotherapy, 13 cases (35.1%) showed

收稿日期: 2024-06-19 修回日期: 2024-07-09

基金项目: 苏州市科技计划项目 (SKY2022007)

* 通信作者 (corresponding author): tjhzsh@126.com

CIPN, accounting for the highest proportion. The CIPN improvement rate 6 months after chemotherapy was 67.6%, the age of onset [OR = 2.418, 95% CI (0.212–2.106), $P = 0.018$] and the severity of CIPN [OR = 203.394, 95% CI (2.29–18 065.04). $P = 0.02$] were risk factors for poor prognosis of children with CIPN. The older the age of onset was, the higher the severity of CIPN and worse prognosis were found. **Conclusions** Children with B-ALL complicated with CIPN are reversible multiple peripheral nerve lesions, and the occurrence and outcome of CIPN is potentially related to individual differences of children.

Key words: acute B-lymphoblastic leukemia; chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN); risk factors; clinical manifestations; prognosis

急性 B 淋巴细胞白血病 (acute B-lymphoblastic leukemia, B-ALL) 是儿童最常见的恶性肿瘤^[1], 随着 B-ALL 治疗方案的不断更新完善, 患儿的生存时间得到了很大的延长, 5 年生存率接近 90%^[2], 但同时也暴露了一些化疗药物相关神经系统损害问题。化疗诱导周围神经病 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 是儿科常用化疗药物相关性不良反应, 儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 化疗方案中常用的长春新碱、硼替佐米等药物均可能导致 CIPN^[3]。临床上, CIPN 通常在化疗开始后数周或数月内出现。目前国外研究显示不同化疗药物导致的 CIPN 发生率在 20%~55% 之间^[4-5], 其临床表现形式多样, 可表现为周围感觉神经、周围运动神经、自主神经、颅神经等功能障碍^[3-5], 对患儿肌力、肌张力、感觉、平衡能力造成损害, 影响其生活质量^[6]。为进一步了解急性 B 淋巴细胞白血病合并 CIPN 患儿的临床特点及预后, 本研究对接受规范化疗并已经结束化疗 (简称结疗) 的 60 例 B-ALL 患儿进行随访研究。

1 材料与方法

1.1 研究对象

2020 年 6 月~2021 年 6 月因 B-ALL 初次就诊于苏州大学附属儿童医院血液肿瘤科 29 病区的患儿共 84 例, 纳入确诊后规律化疗 (2020 年 6 月~2023 年 12 月) 且已结疗 6 个月的 B-ALL 患儿作为研究对象。通过查阅病程记录及门诊、电话随访, 最终有 60 例患儿纳入研究。本研究经苏州大学附属儿童医院伦理委员会批准实施 (2021CS093)。

1.2 纳排标准

纳入标准: 1) 经骨髓形态学、免疫学检测、细胞遗传学、分子生物学等检查确诊为 B-ALL; 2) 确诊后

即采用中国儿童肿瘤协作组急性淋巴细胞白血病 2020 (南方) 方案 (CCCG-ALL2020) 或中国儿童肿瘤协作组急性淋巴细胞白血病 2015 (南方) 方案 (CCCG-ALL2015) 化疗并已结疗 6 个月; 3) 为减少语言功能差异带来的数据偏移, 选取发病年龄在 2 岁以上的患儿; 4) 病程记录完整且接受随访; 5) 患儿家属签署知情同意书。

排除标准: 1) 合并有周围神经病变的其他疾病, 如吉兰-巴雷综合征、糖尿病周围神经病、甲状腺减低伴周围神经病等; 2) 中枢神经系统白血病、颅内感染、脑血管病 (如脑出血或脑梗死)、脑白质病和颅内占位等脑损伤情况; 3) 因 B-ALL 复发等各种原因接受移植、中断疗程、改变疗程方案。

1.3 CIPN 评估标准

CIPN 可表现为感觉神经功能障碍 (麻木、针刺感、痛觉超敏、自发性神经痛等)、运动神经功能障碍 (肌肉抽筋、肢体无力、活动受限、足下垂、内翻足等)、自主神经功能障碍 (血压波动、多汗、无汗、尿潴留、便秘等)、颅神经功能障碍 (眼睑下垂、眼球活动受限、周围性面瘫、呛咳、吞咽困难等)。CIPN 患儿可仅表现为单一类型周围神经功能障碍, 如仅有自发性神经痛 (系仅感觉神经受累); 部分患儿可同时合并多种周围神经功能障碍, 如表现为自发性神经痛及周围性面瘫 (系感觉神经及颅神经均受累)。

CIPN 的评估采用美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准第 5 版 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events 5.0, NCI-CTCAE 5.0) 量表对患儿的周围神经症状进行评分^[7-8], 根据其严重程度, 将 CIPN 分为 1 级 (轻度), 2 级 (中度), 3 级 (严重/致残), 4 级 (危及生命), 5 级 (死亡)。分级达到 2 级及以上即为 CIPN,

3级及以上为重度 CIPN。CIPN 组病例中同一人在化疗期发生多次 CIPN 或合并多种周围神经功能障碍时,严重程度均按照 NCI-CTCAE 5.0 量表的最高一次评级评价。

1.4 分组标准

根据 NCI-CTCAE 5.0 量表结果,将入组病例分为 CIPN 组及对照组(未发生 CIPN 患儿组),CIPN 组按照结疗后 6 个月临床症状是否消失分为结疗后好转亚组及尚未好转亚组;按照治疗方案的危险度分层,分为低危亚组、中危/高危亚组,由于中危组与高危组化疗方案相同,合并为一组。

1.5 统计方法

采用 Excel 录入数据,采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理。计数资料以例数和构成比或率(%)表示,计量资料不符合正态分布的用中位数(25%,75%)描述,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;非计量资料组间比较用卡方检验($n \geq 40, T \geq 5$ 时)、Fisher 精确检验($n < 40$ 或 $T < 1$ 时),多因素分析采用二元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿临床特征

研究纳入 60 例接受规范化疗并已结疗 6 个月的 B-ALL 患儿,其中男性 34 例(56.7%),女性 26 例(43.3%)。入组的 60 例患儿中,CIPN 组 37 例,对

照组 23 例,CIPN 发生率 61.7%;37 例 CIPN 患儿中,男性有 23 例(62.2%),女性有 14 例(37.8%);所有患儿发病年龄范围为 2~15 岁,年龄中位数为 7 岁。

2.2 危险因素分析

2.2.1 单因素分析:分别对两组患儿的性别、发病年龄、危险度分级、化疗方案进行单因素分析,分析其对发生 CIPN 的影响。结果显示:CIPN 组患儿发病年龄更高,差异有统计学意义($P < 0.05$);患儿的性别、危险度分级、化疗方案差异均无统计学意义(表 1)。

2.2.2 多因素 Logistic 回归分析:将性别、危险度分级、发病年龄、化疗方案纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示发病年龄因素对儿童发生 CIPN 的影响依然具有统计学意义($P < 0.05$),表明年龄每增加一单位,CIPN 发生风险增加 20.9%(表 2)。

2.3 CIPN 临床表现及与严重程度

37 例 CIPN 患儿中有 29 例(78.4%)出现感觉神经功能障碍,发生率最高,其中有 8 例(27.6%)为重度 CIPN,在各分组中重度 CIPN 发生率最低;以周围运动神经功能障碍为表现的有 9 例(24.3%),其中有 7 例(77.8%)为重度 CIPN,重度 CIPN 发生率最高;以颅神经功能障碍为表现的有 4 例(10.8%),在各类周围神经功能异常中发生率最低(表 3)。

表 1 B-ALL 患儿发生 CIPN 的单因素分析
Table 1 Univariate analysis of CIPN in children with B-ALL [n (%)]

factor	without CIPN ($n=23$)	CIPN ($n=37$)	χ^2/Z	<i>P</i>
age at diagnosis/year				
2-8	17(73.9)	27(73.0)	-2.178	0.029
9-15	6(26.1)	10(27.0)		
gender				
male	11(47.8)	23(62.2)	1.187	0.276
femal	12(52.2)	14(37.8)		
risk stratification				
standard risk	8(34.8)	15(40.5)	0.199	0.656
intermediate/high risk	15(65.2)	22(59.5)		
chemotherapy regime				
CCCG-ALL-2015	13(56.5)	17(45.9)	0.635	0.426
CCCG-ALL-2020	10(43.5)	20(54.1)		

表 2 B-ALL 患儿发生 CIPN 的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of CIPN in children with B-ALL

factor	<i>B</i>	Wald χ^2	<i>OR</i>	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
gender	-0.403	0.473	0.668	0.491	0.212-2.106
risk stratification	-0.528	0.753	0.590	0.753	0.179-1.943
age at diagnosis	0.190	4.975	1.209	0.026	1.023-1.428
chemotherapy regime	0.315	0.290	1.370	0.590	0.436-4.307

表 3 CIPN 表现形式、出现时间与严重程度

Table 3 Manifestations, onset time and severity of CIPN[*n*(%)]

factor	total(<i>n</i> = 7)	moderate symptom(<i>n</i> = 24)	severe symptom(<i>n</i> = 13)
type of peripheral neuropathy			
sensory neuropathy	29(78.4)	21(72.4)	8(27.6)
motor neuropathy	9(24.3)	2(22.2)	7(77.8)
autonomic nerve dysfunction	16(43.2)	10(62.5)	6(37.5)
cranial nerve dysfunction	4(10.8)	2(50.0)	2(50.0)
chemotherapy stage			
induction therapy	13(35.1)	9(69.2)	4(30.8)
consolidation and strengthening therapy	6(16.2)	5(83.3)	1(16.7)
reinduction therapy	8(21.6)	4(50.0)	4(50.0)
maintenance therapy	10(27.0)	6(60.0)	4(40.0)

2.5 肌电图结果

CIPN 组 37 例患儿有 17 例(45.9%) CIPN 患儿在出现 CIPN 表现后完善了四肢肌电图检测,均提示神经传导速度及波幅降低,呈多发性神经源性损害表现,其中有 3 例(17.6%)表现为运动神经受累,14 例(82.4%)表现为运动、感觉神经均受累;17 例中有 5 例(29.4%)检出有轴索损害。有 15 例(88.2%)患儿在 CIPN 症状好转后复查肌电图提示神经传导速度及波幅较前升高。

2.6 预后危险因素分析

CIPN 组 37 例中有 25 例(67.6%)患儿在化疗结束后 6 个月 CIPN 临床症状消失,为结疗后好转亚组,有 12 例(32.4%)患儿症状尚未完全好转,为尚未好转亚组。

2.6.1 单因素分析:分别对两组发病年龄、性别、危险度分级、化疗方案、CIPN 严重程度进行单因素分析,结果显示尚未好转亚组患儿的发病年龄($P < 0.001$)及 CIPN 严重程度($P < 0.01$)比结疗后好转亚组高,差异有统计学意义;性别、危险度分级、化疗方案差异均无统计学意义(表 4)。

2.6.2 多因素 Logistic 回归分析:将性别、发病年龄、危险度分级、化疗方案、CIPN 严重程度因素纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示发病年龄及 CIPN 严重程度为 CIPN 患儿预后的危险因素,CIPN 严重程度越高、发病年龄越大,CIPN 预后差(表 5)。

3 讨论

CIPN 发病的主要危险因素是恶性肿瘤治疗中应用的具有神经毒性的药物,包括长春花生物碱、依托泊苷等^[5]。有学者认为,患者本身的身体状态,如年龄、神经功能等也会影响 CIPN 的发生^[9]。目前,国内鲜有血液系统恶性肿瘤儿童化疗后并发周围神经病的危险因素研究。本研究发现 B-ALL 患儿发病年龄越大,CIPN 发生率随之增加,且 CIPN 发病与化疗方案无关,这证实 CIPN 的发生与患儿个体生理状态相关。在 CIPN 组 37 例患儿的随访过程中,各类周围神经功能异常症状均有记录。同时,以颅神经功能障碍为表现的 4 例患儿中,2 例为周围性面瘫(系颅神经-面神经麻痹),1 例为眼球活

表 4 B-ALL 患儿 CIPN 预后的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of prognostic effects of CIPN in B-ALL children [n (%)]

factor	total (n = 37)	improvement (n = 25)	unimproved group (n = 12)	χ^2/Z	P
age at diagnosis/year					
2-8	27 (73.0)	22 (81.5)	5 (18.5)	-3.418	0.001
9-15	10 (27.0)	3 (30.0)	7 (70.0)		
gender					
male	23 (62.2)	14 (60.9)	9 (39.1)	-	0.084
female	14 (37.8)	11 (78.6)	3 (21.4)		
risk stratification					
standard risk	15 (40.5)	12 (80.0)	3 (20.0)	-	0.073
intermediate/high risk	22 (59.5)	13 (59.1)	9 (40.9)		
chemotherapy regime					
CCCG-ALL-2015	17 (45.9)	11 (64.7)	6 (35.3)	0.000	1
CCCG-ALL-2020	20 (54.1)	14 (70.0)	6 (30.0)		
severity of CIPN					
moderate symptom	24 (64.9)	20 (83.3)	4 (16.7)	-	0.01
severe symptom	13 (35.1)	5 (38.5)	8 (61.5)		

表 5 B-ALL 患儿 CIPN 预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of prognostic effects of CIPN in B-ALL children

factor	B	Wald χ^2	OR	P	95% CI
age at diagnosis	0.883	0.372	2.418	0.018	1.166-5.016
gender	3.447	2.121	31.419	0.104	0.492-2006.978
chemotherapy regime	1.589	1.701	4.898	0.35	0.175-137.326
risk stratification	-0.378	1.89	0.685	0.841	0.017-27.835
severity of CIPN	5.315	2.289	203.394	0.02	2.29-18065.04

动受限(系颅神经-动眼神经麻痹),1例为吞咽困难、呛咳、声嘶(系颅神经-迷走神经和舌咽神经麻痹),这提示各类颅神经均可能受累。综上,CIPN 的临床表现多样,症状可不典型,累及周围神经范围不定,因此临床医师在患儿化疗期间应关注患儿的查体情况,避免漏诊、误诊。

既往研究中病理显示 CIPN 的周围神经病变是由于微管破坏和继发性髓鞘紊乱导致的轴突变性^[10],本研究中 CIPN 组患儿肌电图提示的轴索损害也与病理结果相符,且患儿复查肌电图提示受损神经的传导波幅及速度较前明显升高,临床表现和辅助检查均提示受损神经功能较前好转,因此 CIPN 为具有一定可逆性的多发性周围神经损伤。目前国内有学者提出 ALL 合并 CIPN 患儿在接受对症治疗

后,症状仍会持续存在,40%的患儿 CIPN 症状可能在结疗后 6~8 个月左右好转,但目前缺乏大样本的数据支持^[11],国内尚无 CIPN 患儿预后相关研究数据。本研究追踪患儿至结疗 6 个月,CIPN 好转率 67.6%,分析发现 CIPN 预后不仅与 CIPN 严重程度相关,其转归与发病年龄密切相关,且大龄儿童患病率具有升高的趋势。这与神经元的修复机制一致。神经元是人体内寿命最长的细胞,其依赖于有限的 DNA 修复机制来维持基因组的完整性,而这些修复功能会随着年龄的增长而下降^[12]。因此大龄儿童由于其神经修复功能随着年龄增长而下降,CIPN 发生后神经恢复困难,周围神经受损表现长期存在,周围神经功能预后相对差。

综上,大部分患儿在结束化疗 6 个月后,临床症

状消失,达到临床好转,远期生活质量不受影响。本研究提示 CIPN 发生及转归的差异可能与患儿的年

龄等个体生理差异有关,这对临床上 B-ALL 患儿的精准治疗提出了新的挑战。

参考文献:

- [1] Rodwin RL, Kairallaet JA, Hibbitts E, *et al.* Persistence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy despite vincristine reduction in childhood B-acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2022, 114:1167-1175.
- [2] Li T, Kandula T, Cohn RJ, *et al.* Prospective assessment of vincristine-induced peripheral neuropathy in paediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Clin Neurophysiol*, 2023, 154:157-168.
- [3] Ci S, Xia W, Liang W, *et al.* Src-mediated phosphorylation of GAPDH regulates its nuclear localization and cellular response to DNA damage [J]. *FASEB J*, 2020, 34: 10443-10461.
- [4] Jongen JLM, Broijl A, Sonneveld P. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies in hematological malignancies[J]. *J Neurooncol*, 2015, 12: 229-237.
- [5] Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6: 657-666.
- [6] Rodwin RL, Ross WL, Rotatori J, *et al.* Newly identified chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a childhood cancer survivorship clinic [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2022, 69: e29550. doi: 10.1002/pbc.29550.
- [7] Li T, Timmins HC, Lazarus HM, *et al.* Peripheral neuropathy in hematologic malignancies-past, present and future[J]. *Blood Rev*, 2020, 43: 100653. doi: 10.1016/j.blre.2020.100653.
- [8] Desforges AD, Hebert CM, Spence AL, *et al.* Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 147: 112671. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112671.
- [9] Li GZ, Hu YH, Li DY, *et al.* Vincristine-induced peripheral neuropathy: a mini-review[J]. *Neurotoxicology*, 2020, 81: 161-171.
- [10] Wright MJ, Twose DM, Gorter JW. Gait characteristics of children and youth with chemotherapy induced peripheral neuropathy following treatment for acute lymphoblastic leukemia[J]. *Gait Posture*, 2017, 58: 139-145.
- [11] Tay CG, Lee VWM, Ong LC, *et al.* Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64: e26471. doi: 10.1002/pbc.26471.
- [12] Reid DA, Reed PJ, Schlachetzki JCM, *et al.* Incorporation of a nucleoside analog maps genome repair sites in postmitotic human neurons [J]. *Science*, 2021, 372: 91-94.