

长春新碱诱导的周围神经病变的儿童队列研究

李闯^{1,2} 金皎² 黄璟² 杨小燕² 李燕² 颜永燕² 杨灿²

(1. 贵州医科大学, 贵州贵阳 550001; 2. 贵州医科大学附属医院儿科, 贵州贵阳 550001)

[摘要] **目的** 总结急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 患儿发生长春新碱诱导的周围神经病变 (vincristine-induced peripheral neuropathy, VIPN) 的特征, 探讨VIPN发生的影响因素。**方法** 选择2018年1月—2022年2月于贵州医科大学附属医院使用CCCG-ALL2015或CCCG-ALL2020方案治疗的1~18岁ALL患儿为研究对象, 根据治疗方案中年龄对危险度分组的影响, 将患儿分为1~10岁组 (91例) 和>10岁组 (29例), 并根据国家癌症研究所不良事件通用术语标准第5版, 对发生的VIPN进行分级评估, 比较不同组间在VIPN发生率、严重程度、类型上的差异。**结果** 共纳入120例患儿, 56例发生VIPN, 发生率为46.7%。>10岁组患儿VIPN发生率高于1~10岁组 (69% vs 40%, $P<0.05$)。在发生VIPN患儿中, 3级及以上VIPN 12例 (21%), 2级VIPN 44例 (79%)。自主神经症状77例次 (59.7%)、周围神经损伤42例次 (32.5%)、颅神经损伤10例次 (7.8%)。不同年龄、性别、危险度、治疗方案组别的VIPN严重程度及类型比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。二元logistic回归分析结果显示, 年龄是VIPN发生的影响因素 ($P<0.05$)。**结论** 儿童ALL患儿中, VIPN发生率较高, 自主神经症状发生率最高; 10岁以上患儿VIPN发生率较高。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (5): 470-475]

[关键词] 急性淋巴细胞白血病; 长春新碱; 周围神经病变; 儿童

A cohort study of vincristine-induced peripheral neuropathy in children

LI Chuang, JIN Jiao, HUANG Jing, YANG Xiao-Yan, LI Yan, YAN Yong-Yan, YANG Can. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China (Jin J, Email: jinjiao999@gmc.edu.cn)

Abstract: Objective To study the characteristics of vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and the factors influencing the development of VIPN. **Methods** The children with ALL, aged 1-18 years, who were treated with CCCG-ALL2015 or CCCG-ALL2020 regimen in the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University from January 2018 to February 2022 were enrolled as subjects. According to the influence of age on risk, the children were divided into 1-10 years group with 91 children and >10 years group with 29 children. VIPN was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (5th edition), and the incidence rate, severity, and type of VIPN were compared between different groups. **Results** A total of 120 children were enrolled in this study, among whom 56 (46.7%) developed VIPN. The >10 years group had a significantly higher incidence rate of VIPN than the 1-10 years group (69% vs 40%, $P<0.05$). Among the 56 children with VIPN, 12 (21%) had grade 3 VIPN or above, and 44 (79%) had grade 2 VIPN. There were 77 cases of autonomic nerve symptoms (59.7%), 42 cases of peripheral nerve injury (32.5%), and 10 cases of cranial nerve injury (7.8%). There were no significant differences in the severity and type of VIPN between the groups with different ages, sexes, degrees of risk, or treatment regimens ($P>0.05$). The results of binary logistic regression analysis showed that age is the influencing factor for the occurrence of VIPN ($P>0.05$). **Conclusions** There is a relatively high incidence rate of VIPN in children with ALL, with the highest incidence rate of autonomic nervous symptoms. The incidence of VIP in children over 10 years old is relatively high.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(5): 470-475]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Vincristine; Peripheral neuropathy; Child

[收稿日期] 2022-12-07; [接受日期] 2023-03-15

[基金项目] 贵州省科技厅自然科学基金 (黔科合平台人才 [2019] 5406号)。

[作者简介] 李闯, 男, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 金皎, 女, 主任医师。Email: jinjiao999@gmc.edu.cn。

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童最常见的恶性肿瘤, 随着治疗的进步, 我国 ALL 患者 5 年或 5 年以上生存率接近 80%^[1-2]。随着生存率的提高, 减少对生活质量的不良影响变得越来越重要。联合化疗是儿童 ALL 患者在诱导期、巩固期、强化期和维持期最重要的治疗策略, 常用药物包括环磷酰胺、长春新碱、柔红霉素、培门冬酶、泼尼松等。而长春新碱 (vincristine, VCR) 作为治疗 ALL 的重要治疗药物, 该药易产生 VCR 诱导的周围神经病变 (vincristine-induced peripheral neuropathy, VIPN), 此不良反应是 VCR 的剂量限制性毒性, 其特征为神经病理性疼痛、感觉和运动功能障碍, 在临床中主要表现为 3 个方面: 周围神经损伤、颅神经损伤及自主神经症状^[3-5]。VIPN 可在治疗开始后 1 周内出现, 并可在剂量减少后长达 1 年内保持不变, 或在治疗结束后持续数年^[6]。

既往研究发现有许多因素可以影响 VIPN 的发生率, 包括 VCR 单次给药剂量、总累积剂量、给药方式和强度^[7-8]、伴随药物的相互作用 (CYP3A 抑制剂, 如唑类抗真菌药)^[9-10]、种族^[11]、年龄^[12-13] 等。然而, 大多数研究仅包括成年人, 尽管 Gilchrist 等^[12] 和 Lavoie Smith 等^[13] 的研究认为 VIPN 在年龄较大的儿童中发生率较高, 但与本研究采用的化疗方案不同。因此, 对影响儿童 VIPN 的各种因素存在一定空白, 尤其是中国人群的研究。目前, 还没有可靠的方法来确定 VCR 诱发神经病变的高风险患者, 也没有减轻这种药物毒性的策略。为了了解本中心 VIPN 的特征, 我们对接受中国儿童肿瘤专业委员会急性淋巴细胞性白血病协作组 2015 方案 (Chinese Children's Cancer Group Acute Lymphoblastic Leukemia-2015, CCCG-ALL2015) 或中国儿童肿瘤专业委员会急性淋巴细胞性白血病协作组 2020 方案 (Chinese Children's Cancer Group Acute Lymphoblastic Leukemia-2020, CCCG-ALL2020) 治疗的 ALL 儿童队列进行研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选择 2018 年 1 月—2022 年 2 月于贵州医科大学附属医院儿科血液病房确诊 ALL, 于我科使用含 VCR 化疗方案治疗的患儿。纳入标准: (1) 符合《血液病诊断及疗效标准》第 3 版中 ALL 的诊断标

准^[14]; (2) 采用 CCCG-ALL2015 或 CCCG-ALL2020 方案化疗, 至少使用 1 次 VCR; (3) 年龄 ≥ 1 岁, 且 ≤ 18 岁; (4) 接受随访; (5) 患儿及家长知情同意, ≥ 8 岁患儿同时签署患儿版及家长版知情同意书, < 8 岁其监护人同意并签署家长版知情同意书。排除标准: (1) 合并可能会导致周围神经病变的其他疾病, 如吉兰-巴雷综合征、遗传性运动感觉神经病等; (2) 合并中毒、外伤等因素引起的周围神经病变; (3) 对 VCR 及辅料过敏患儿。

按照治疗方案的不同, 分为 CCCG-ALL2015 组 ($n=66$) 和 CCCG-ALL2020 组 ($n=54$); 根据治疗方案中年龄对危险度分组的影响, 将患儿分为 1~10 岁组 ($n=91$) 和 > 10 岁组 ($n=29$), 由于年龄 < 1 岁患儿言语表达困难, 故不纳入; 按照治疗方案的危险度分层, 分为低危组 ($n=35$)、中危组 ($n=81$)、高危组 ($n=4$), 由于中危组和高危组所使用的治疗方案是一样的, 故将中、高危组合并为 1 组, 根据 2016 年 WHO 关于造血与淋巴组织肿瘤的分类, 按照免疫分型分为 T 细胞系 ($n=8$) 和 B 细胞系 ($n=112$)^[15]。本研究通过贵州医科大学附属医院伦理委员会审核 (2019023-AMD-01)。

1.2 VIPN 的评估

VIPN 的评估采用国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 第 5 版^[16], 对每位患儿的神经病变进行分级。将神经病变分为轻度 (1 级)、中度 (2 级)、严重/致残 (3 级)、危及生命 (4 级)、死亡 (5 级), 评分为 2 级及以上时代表发生了 VIPN。

1.3 VIPN 的随访

在患儿开始使用 VCR 治疗后, 每周进行 1 次评估, 共评估 4 次, 由经治医生通过询问病史、体格检查对是否存在周围神经病进行评估及随访, 并记录。

1.4 统计学分析

采用 Excel 录入数据, 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理。计量资料若符合正态分布用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 不符合正态分布的用中位数 (范围) 描述。计数资料以例数和构成比或率 (%) 表示, 若理论频数 ≥ 5 , 组间比较用卡方检验, 若理论频数 < 5 或任一格子理论频数 < 1 组间比较用 Fisher 确切概率法。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 一般资料

本研究共纳入 120 例 ALL 患儿，中位年龄为 6.3 岁（范围：1.1~15.7 岁），VCR 单次给药剂量为 1.5 mg/m²，最大剂量为 2.0 mg。基本信息见表 1。

表 1 120 例 ALL 患儿基本信息

项目	例数	构成比 (%)
年龄		
1~10 岁	91	75.8
>10 岁	29	24.2
性别		
男	73	60.8
女	47	39.2
危险度		
低危组	35	29.2
中高危组	85	70.8
免疫分型		
T 细胞系	8	6.7
B 细胞系	112	93.3
治疗方案		
CCCG-ALL2015	66	55.0
CCCG-ALL2020	54	45.0

注：[CCCG-ALL] 中国儿童肿瘤专业委员会急性淋巴细胞性白血病协作组。

2.2 不同组别 VIPN 的发生率比较

120 例 ALL 患儿中，56 例（46.7%）发生 VIPN，共 129 例次。与 1~10 岁组比较，>10 岁组患儿 VIPN 的发生率更高（ $P<0.05$ ）。在性别、危险度、治疗方案不同分组中，VIPN 发生率比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表 2。

表 2 不同组别 VIPN 的发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	VIPN 级别		χ^2 值	P 值
		≥2 级	0~1 级		
年龄					
1~10 岁	91	36(40)	55(60)	7.640	0.006
>10 岁	29	20(69)	9(31)		
性别					
男	73	36(49)	37(51)	0.525	0.469
女	47	20(43)	27(57)		
危险度					
低危组	35	13(37)	22(63)	1.801	0.180
中高危组	85	43(51)	42(49)		
治疗方案					
CCCG-ALL2015	66	35(53)	31(47)	2.386	0.122
CCCG-ALL2020	54	21(39)	33(61)		

注：[CCCG-ALL] 中国儿童肿瘤专业委员会急性淋巴细胞性白血病协作组。

2.3 VIPN 发生的影响因素分析

选择性别、年龄、危险度、治疗方案作为自变量，以是否发生 VIPN（发生=1，未发生=0）为因变量进行二元 logistic 回归分析，结果显示年龄是 VIPN 发生的影响因素（ $P<0.05$ ），见表 3。

2.4 不同组别 VIPN 严重程度比较

56 例发生 VIPN 的患儿中，2 级 VIPN 为 44 例（79%），3 级及以上 VIPN 为 12 例（21%）。在年龄、性别、危险度、治疗方案不同分组中，VIPN 的严重程度比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。见表 4。

2.5 不同组别 VIPN 类型比较

在 129 例次的 VIPN 中，自主神经症状 77 例次（59.7%）、周围神经损伤 42 例次（32.5%）、颅神经损伤 10 例次（7.8%），在年龄、性别、危险度、治疗方案不同分组中，VIPN 的类型比较差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），见表 5。

表 3 VIPN 发生的影响因素分析

变量	赋值	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
性别	女=0，男=1	-0.537	0.412	1.700	0.192	0.584	0.261~1.310
年龄	1~10 岁=0，>10 岁=1	-1.290	0.494	6.809	0.009	0.275	0.104~0.725
危险度	低危组=0，中高危组=1	-0.130	0.443	0.086	0.769	0.878	0.368~2.094
治疗方案	CCCG-ALL2015=0，CCCG-ALL2020=1	0.531	0.391	1.842	0.175	1.700	0.790~3.660
常量		0.801	0.521	2.358	0.125	2.227	

注：[CCCG-ALL] 中国儿童肿瘤专业委员会急性淋巴细胞性白血病协作组。

表 4 不同组别 VIPN 严重程度比较 [例 (%)]

组别	例数	VIPN级别		χ^2 值	P值
		2级	≥3级		
年龄					
1~10岁	36	29(81)	7(19)	0.236	0.627
>10岁	20	15(75)	5(25)		
性别					
男	36	25(69)	11(31)	3.585	0.058
女	20	19(95)	1(5)		
危险度					
低危组	13	11(85)	2(15)	0.049	0.826
中高危组	43	33(77)	10(23)		
治疗方案					
CCCG-ALL2015	35	26(74)	9(26)	0.453	0.501
CCCG-ALL2020	21	18(86)	3(14)		

注：当同一人发生多次 VIPN 时，严重程度以最高一次计。
[CCCG-ALL] 中国儿童肿瘤专业委员会急性淋巴细胞性白血病协作组。

表 5 不同组别 VIPN 类型比较 [例次 (%)]

组别	例次	自主神经 症状	周围神经 损伤	颅神经 损伤	χ^2 值	P 值
年龄						
1~10 岁	74	41(55.4)	27(36.5)	6(8.1)	1.385	0.500
>10 岁	55	36(65.4)	15(27.3)	4(7.3)		
性别						
男	83	48(57.8)	29(35.0)	6(7.2)	0.622	0.733
女	46	29(63.0)	13(28.3)	4(8.7)		
危险度						
低危组	21	14(66.7)	7(33.3)	0(0)	-	0.489
中高危组	108	63(58.3)	35(32.4)	10(9.3)		
治疗方案						
CCCG-ALL2015	95	58(61.0)	30(31.6)	7(7.4)	0.287	0.866
CCCG-ALL2020	34	19(55.9)	12(35.3)	3(8.8)		

注：[CCCG-ALL] 中国儿童肿瘤专业委员会急性淋巴细胞性白血病协作组。

3 讨论

VCR 是治疗儿童 ALL 的一线化疗药物，VIPN 是 VCR 的剂量限制性毒性，且发生率高。本中心 120 例患儿 VIPN 的发生率为 46.7%，相关文献报道 VIPN 的发生率为 20.8%~98%^[17]，结果与相关报道是一致的。VCR 可引起周围神经病变，损伤的神经纤维向疼痛中枢传递不正确的信号，导致神经病理性疼痛^[18]。VIPN 在临床中表现为周围神经损伤、自主神经症状和颅神经损伤。周围神经损伤症状表现为爪形手、行走困难、神经痛等，部

分严重患者甚至还会出现瘫痪。自主神经症状表现为腹痛、便秘、肠淤积、麻痹性肠梗阻等^[4]。颅神经损伤表现为眼睑下垂、下颌疼痛、短暂性失明、抽搐等^[6]。本研究发现自主神经症状发生率最高，颅神经损伤最低。

本研究显示高年龄段患儿(>10 岁) VIPN 的发生率高于低年龄段患儿(1~10 岁)，且在不同年龄组中，VIPN 发生率差异比较有统计学意义。Hershman 等^[19]的研究表明，每增加 1 岁，神经病变的概率就会增加 4%，同时他们还认为年龄是引起周围神经病变发展的独立预测因素。同时研究也认为随着年龄的增长 VIPN 的发生风险增加^[12-13]。这与本研究结果一致的，出现这种结果可能与神经细胞自身特性有关，神经细胞是人体内寿命最长的有丝分裂后体细胞，它们不进行 DNA 复制，依靠 DNA 修复机制来维持基因组保真度。Wu 等^[20]研究发现，随着年龄的增长，神经元进行修复的能力下降，后续可开展基础研究探讨神经元修复的相关机制。可能正是由于神经细胞这种特性，使得高年龄段患儿发生 VIPN 的风险高于低年龄段患儿。当然，出现这种结果也可能和不同年龄段患儿描述症状的能力不同有关。由于不同年龄对疼痛等的认知及表达能力不同，低年龄段患儿可能无法准确描述相关症状及表达疼痛，尤其是年龄偏小的患儿，与之相对的高年龄段儿童则对 VIPN 的描述与感受会更加直观，且更容易表达并被研究者所发现，进而影响研究者对 VIPN 发生情况的判断。以上研究似乎证实年龄较大的儿童发生 VIPN 的风险更高。但年龄是一项不可控的影响因素，针对年龄较大的患儿，临床医师需要加强监测，及时处理发生的 VIPN，提高患儿的生活质量。然而在儿童年龄与 VIPN 之间关系上，目前的研究结果存在矛盾性。有 4 项研究认为 VIPN 在年龄较大的儿童中患病率较高^[12-13, 16, 19]，2 项研究未发现儿童年龄与 VIPN 之间存在关联^[21-22]，其中 Diouf 等^[16]研究属于高质量研究。van de Velde 等^[3]研究认为年龄对 VIPN 发病机制的作用可能存在差异。正如他们所指出的那样，由于周围神经系统的不完全成熟和髓鞘形成，年幼的儿童可能更容易患 VIPN，事实上，患有遗传性脱髓鞘型 Charcot-Marie-Tooth 病（遗传性运动感觉周围神经病）的儿童似乎更容易患 VIPN^[23]。有研究认为 VCR 通过改变少突胶质细胞的功能对少突胶质细胞发挥直接作用^[24]。如前所述，年幼儿

童周围神经系统不完全成熟和髓鞘形成,而患有 Charcot-Marie-Tooth 病(有脱髓鞘病变)的儿童发生 VIPN 的风险增加,因而我们推测在年轻受试者中,VCR 可能会导致髓鞘形成过程异常,从而导致 VIPN^[25]。另一方面,年龄可能影响药代动力学和 VCR 代谢。与年长儿童相比,年幼儿童代谢 VCR 的能力更强、更快。然而,周围神经系统的不完全成熟和髓鞘形成及年幼儿童的 VCR 代谢较快是两个相互平衡的因素,由此产生了关于年龄作为 VIPN 危险因素的不同结果。年龄与 VIPN 的研究结果存在差异的原因可能与不同化疗方案、人种、评估方法等因素有关。为了进一步验证我们的发现,需要更准确和精确的方法来评估无法描述其症状的低龄患儿的 VIPN,同时也需要进行多中心的大样本研究。在后续研究中,需引入更多客观评价指标。同时,本研究未发现年龄、性别、危险度、治疗方案与 VIPN 的严重程度和发生类型有关。

课题组研究了 ALL 患儿的 VIPN 情况,难免会遗漏了一些患有亚临床神经病变的儿童。在未来的临床研究中,我们将通过以下方法来进行改进,包括(1)在诊断 ALL 时即前瞻性跟踪患儿,进行及时有效地随访并记录;(2)使用更加客观的评价方式来评估 VIPN,让研究更严谨。最终目标是减少 VCR 带来的不良反应,优化 ALL 幸存者的长期预后。

综上所述,本研究显示,在使用 VCR 的儿童 ALL 患儿中,VIPN 发生率较高,且自主神经症状发生率最高。同时高年龄患儿发生 VIPN 的风险更高,高年龄患儿在使用 VCR 时我们必须更加引起重视。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 赵贝贝,陈晓娟,郭晔,等.两种不同方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病骨髓复发的临床观察[J].中国当代儿科杂志,2020,22(4):346-349. PMID: 32312373. PMCID: PMC7389689. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.1908035.
- [2] 高伟,蒋梦影,高莉,等.儿童急性淋巴细胞白血病治疗失败的相关因素分析[J].中国实验血液学杂志,2021,29(3):661-668. PMID: 34105454. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2021.03.002.
- [3] van de Velde ME, Kaspers GL, Abbink FCH, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: a systematic review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 114: 114-130. PMID: 28477739. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.04.004.
- [4] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中国淋巴瘤南方协作组,中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟.长春碱类药物治疗恶性淋巴瘤中国专家共识[J].中国肿瘤临床,2017,44(5):193-198. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.05.474.
- [5] 任晓娟,王玲,张辉,等.长春新碱所致神经毒性机制的研究进展[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2019,24(4):217-222. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5323.2019.04.011.
- [6] Nazir HF, AlFutaisi A, Zacharia M, et al. Vincristine-induced neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Oman: frequent autonomic and more severe cranial nerve involvement[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(12): e26677. PMID: 28623857. DOI: 10.1002/pbc.26677.
- [7] Rosca L, Robert-Boire V, Delisle JF, et al. Carboplatin and vincristine neurotoxicity in the treatment of pediatric low-grade gliomas[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(11): e27351. PMID: 30014595. DOI: 10.1002/pbc.27351.
- [8] van de Velde ME, Kaspers GJL, Abbink FCH, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric oncology: a randomized controlled trial comparing push injections with one-hour infusions (the VINCA trial) [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12): 3745. PMID: 33322788. PMCID: PMC7764775. DOI: 10.3390/cancers12123745.
- [9] Nikanjam M, Sun A, Albers M, et al. Vincristine-associated neuropathy with antifungal usage: a Kaiser Northern California experience[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40(5): e273-e277. PMID: 29771861. PMCID: PMC6019195. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001220.
- [10] 曾缘缘,许静,张永.三唑类抗真菌药物与长春新碱联用致神经毒性的文献分析[J].中南药学,2019,17(6):956-959. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2019.06.037.
- [11] Skiles JL, Chiang C, Li CH, et al. CYP3A5 genotype and its impact on vincristine pharmacokinetics and development of neuropathy in Kenyan children with cancer[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(3): e26854. PMID: 29115708. PMCID: PMC5766375. DOI: 10.1002/pbc.26854.
- [12] Gilchrist LS, Tanner LR, Ness KK. Short-term recovery of chemotherapy-induced peripheral neuropathy after treatment for pediatric non-CNS cancer[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64(1): 180-187. PMID: 27567009. DOI: 10.1002/pbc.26204.
- [13] Lavoie Smith EM, Li L, Chiang C, et al. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. J Peripher Nerv Syst, 2015, 20(1): 37-46. PMID: 25977177. PMCID: PMC4610712. DOI: 10.1111/jns.12114.
- [14] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:123-128.
- [15] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405. PMID: 27069254. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [16] Diouf B, Crews KR, Lew G, et al. Association of an inherited

- genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. JAMA, 2015, 313(8): 815-823. PMID: 25710658. PMCID: PMC4377066. DOI: 10.1001/jama.2015.0894.
- [17] Kayilioğlu H, Kocak U, Kan Karaer D, et al. Association of *CYP3A5* expression and vincristine neurotoxicity in pediatric malignancies in Turkish population[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2017, 39(6): 458-462. PMID: 28697165. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000910.
- [18] 姜嘉悦, 崔晓光. 长春新碱诱发周围神经病变治疗的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(11): 2695-2700. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.11.032.
- [19] Hershman DL, Till C, Wright JD, et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in southwest oncology group clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(25): 3014-3022. PMID: 27325863. PMCID: PMC5012713. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2346.
- [20] Wu W, Hill SE, Nathan WJ, et al. Neuronal enhancers are hotspots for DNA single-strand break repair[J]. Nature, 2021, 593(7859): 440-444. PMID: 33767446. PMCID: PMC9827709. DOI: 10.1038/s41586-021-03468-5.
- [21] Gutierrez-Camino A, Martin-Guerrero I, Lopez-Lopez E, et al. Lack of association of the *CEP72* rs924607 TT genotype with vincristine-related peripheral neuropathy during the early phase of pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment in a Spanish population[J]. Pharmacogenet Genomics, 2016, 26(2): 100-102. PMID: 26618658. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000191.
- [22] Yildiz FG, Temucin ÇM. Vincristine-induced neurotoxicity: electrophysiological features in children[J]. Neurol Res, 2016, 38(2): 124-129. PMID: 27118608. DOI: 10.1080/01616412.2016.1139321.
- [23] Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, et al. Myelin in the central nervous system: structure, function, and pathology[J]. Physiol Rev, 2019, 99(3): 1381-1431. PMID: 31066630. DOI: 10.1152/physrev.00031.2018.
- [24] Old EA, Nadkarni S, Grist J, et al. Monocytes expressing *CX3CR1* orchestrate the development of vincristine-induced pain[J]. J Clin Invest, 2014, 124(5): 2023-2036. PMID: 24743146. PMCID: PMC4001538. DOI: 10.1172/JCI71389.
- [25] Triarico S, Romano A, Attinà G, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN) in pediatric tumors: mechanisms, risk factors, strategies of prevention and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 4112. PMID: 33923421. PMCID: PMC8073828. DOI: 10.3390/ijms22084112.

(本文编辑: 王颖)