

化疗诱导的周围神经病变生物标志物研究进展

冯智琨¹, 闫 珺^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年7月14日; 录用日期: 2024年8月6日; 发布日期: 2024年8月16日

摘 要

化疗诱导的周围神经毒性(CIPN)是化疗药物常见的不良反应。CIPN可能涉及周围神经系统的多个区域, 从自主神经和背根神经节(DRG)到轴突和任何周围神经纤维类型。大直径感觉髓鞘纤维(A β)常受累, 但运动纤维、小髓鞘纤维(A δ)、无髓鞘纤维(C)或自主神经纤维也可能受累。在此, 我们回顾了目前临床和实验环境中CIPN评估技术的证据。神经传导研究(NCS)可用于亚临床和早期CIPN阶段, 以评估大神经纤维损伤的程度并监测长期预后, 其中腓肠或腓肠背神经是最值得研究的。定量的感觉神经学检查与NCS一起提供了有价值的信息。定量感觉测试和神经兴奋性研究增加了病理生理学方面的信息。神经MRI和高分辨率超声可提供神经肿大、神经信号强度增加和DRG或脊髓改变的信息。表皮内电刺激可以揭示NCS无法检测到的小无髓神经纤维的损伤程度。分子成像技术应用于临床前高通量药物筛选。光体积描记术提示血管生理测试或许也是一种评估手段。因此, 推荐使用多模态测试作为最佳CIPN评估策略, 采用客观NCS和其他专业技术以及患者主观报告的结果测量。

关键词

化疗诱导的周围神经病变, 生物标志物, 研究进展

Progress in Research on Biomarkers of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy

Zhikun Feng¹, Jun Yan^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department 2 of Oncology, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 14th, 2024; accepted: Aug. 6th, 2024; published: Aug. 16th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 冯智琨, 闫珺. 化疗诱导的周围神经病变生物标志物研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 630-640.
DOI: 10.12677/acm.2024.1482261

Abstract

Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN) is a common adverse reaction to chemotherapeutic drugs. CIPN may involve multiple regions of the peripheral nervous system, ranging from the autonomic nerves and dorsal root ganglia (DRG) to the axons and any type of peripheral nerve fibers. Large-diameter sensory myelinated fibers ($A\beta$) are often affected, but motor fibers, small myelinated fibers ($A\delta$), unmyelinated fibers (C), or autonomic nerve fibers may also be involved. Here, we review the evidence for CIPN assessment techniques in current clinical and experimental settings. Nerve conduction studies (NCS) can be utilized in the subclinical and early stages of CIPN to assess the extent of large nerve fiber damage and monitor long-term prognosis, with the sural or sural dorsal nerves being the most worthy of study. Quantitative sensory neurological examinations provide valuable data alongside NCS. Quantitative sensory testing and nerve excitability studies add information regarding pathophysiology. Neuroimaging techniques such as nerve MRI and high-resolution ultrasound can provide information on nerve enlargement, increased nerve signal intensity, and changes in the DRG or spinal cord. Intraepidermal electrical stimulation can reveal the extent of damage to small unmyelinated nerve fibers undetectable by NCS. Molecular imaging techniques can be applied in preclinical high-throughput drug screening. Photoplethysmography suggests that vascular physiological testing may also be an assessment tool. Therefore, multimodal testing is recommended as the optimal CIPN assessment strategy, using objective NCS and other specialized techniques as well as patient subjectively reported outcome measures.

Keywords

Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, Biomarker, Research Progress

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

随着筛查、诊断和治疗的进展,肿瘤患者的生存期越来越长,肿瘤幸存者越来越多。在临床中关注和管理癌症治疗带来的长期毒性非常重要,因为它们可能影响着患者的治疗依从性及生活质量[1]。化疗诱导的周围神经病变(chemotherapy induced peripheral neuropathy, CIPN)是临床中常见的化疗不良反应之一,发生率高,持续时间长[2]。CIPN 症状通常会随着时间的推移而减轻,但在某些情况下,在停止治疗后可能会持续数月[3]。CIPN 表现更严重的患者在身体、情感和社交方面的生活质量下降[4]。研究还报告了更多的疼痛、疲劳和胃肠道症状[4]。此外, CIPN 与干扰患者的工作能力和更大的经济负担有关[5]。目前,结合化疗药物应用背景和典型临床表现,通过一些量表就可明确诊断 CIPN,通常不需要进行复杂的检查。然而, CIPN 的诊断依赖于病史、临床体格检查和必要的辅助检查。如何诊断并评估 CIPN 是目前急需解决的问题。

本文首先简要介绍了 CIPN 的神经病理学特征,回顾了目前在临床和研究环境中评估 CIPN 的技术。然后,我们讨论这些技术是否有助于诊断并评估 CIPN,及其在临床实践和治疗或神经保护试验中的应用潜力。

2. 生物标志物的定义和特征

生物标志物一词在文献中有明确定义。美国国家卫生研究所将其命名为“一种被客观测量和评估的特征, 作为对治疗干预的正常生物过程、致病过程或药理学反应的指标”[6]。世界卫生组织将生物标志物描述为“可以在身体或其分泌物中测量并影响或预测结果或疾病发生率的任何物质、结构或过程”[7]。通常, 它们是直接在生物介质上进行的测量, 或是对神经系统组成和/或功能变化的测量[8]。因此, 生物标志物可以是化学、物理或生物参数。理想的生物标志物应易于安全地收集或测量, 并显示出高特异性和敏感性, 从而降低假阳性和假阴性结果的概率。在接下来的部分中, 将讨论 CIPN 生物标志物。

3. CIPN 的神经病理学特征

在大多数患者中, CIPN 主要是感觉性神经病变或神经元病变。感觉毒性大于运动毒性, 因为背根神经节(DRG)有开窗内皮细胞, 允许分子自由通过循环和细胞外液之间, 并且 DRG 中的血神经屏障比在脊髓中更具渗透性[9]。铂类药物通过与细胞 DNA 链结合发挥抗癌作用, 最终导致细胞周期阻滞和细胞凋亡[10]。DRG 细胞死亡导致感觉神经病变或神经节病变伴顺行性神经元变性, 在神经传导中表现为纯感觉非长度依赖性神经病, 影响近端和远端感觉神经节段[11]。由于存在 DRG 神经元丢失, 感觉神经病变可能是永久性的。然而, 一些患者在铂类药物引起的神经毒性后显示改善和恢复, 从而提示除了与神经元 DNA 结合外, 还暗示了其他可逆的周围神经损伤机制[12]。奥沙利铂引起的急性且通常可逆的感觉神经毒性在近 90% 的病例中可能发生[13]。在这种情况下, DRG 细胞中轴突电压门控 Na^+ 通道的异常通过其动力学变化或失活似乎起着病理作用。烷类、长春新碱和硼替佐米主要通过影响微管产生神经毒性, 从而导致轴突运输缺陷和长度依赖性的“死亡”, 主要导致感觉轴突多发性神经病。线粒体功能障碍似乎在硼替佐米诱导的细胞内钙稳态破坏神经毒性的发病机制中起重要作用[14]。还有一些其他细胞内靶点, 包括降低 Na^+/K^+ -ATP 酶依赖的泵功能, 改变 Na^+ 或 K^+ 电导和增加微管蛋白聚合。线粒体功能障碍和活性氧的产生已被认为是大多数神经毒性药物的机制, 这可能是加剧它们的主要毒性机制。

4. 神经传导研究

神经传导速度检查(NCS)是诊断 CIPN 的金标准[15]。与上述两种主要病理机制相对应, CIPN 的 NCS 结果显示两种不同的表现: 一种是影响 DRGs 的感觉神经病, 表现为感觉动作电位(SAP)的弥散幅度减少或消失, 但感觉传导速度正常; 另一种是长度依赖性的远端、逐渐退化的轴突变性, 表现为 SAP 幅度减小, 呈远端优势模式, 从腿部开始, 然后涉及手臂。神经病主要见于顺铂、奥沙利铂和顺铂联合紫杉醇治疗的患者, 而长度依赖性轴突感觉神经病是紫杉醇、硼替佐米、沙利度胺和长春碱患者的特征性神经生理模式。在症状出现之前使用这些药物治疗的患者中有异常 SAP 的报道, 特别是在血液系统恶性肿瘤中, 在症状出现之前, 这些异常 SAP 可能代表 CIPN 的临床前生物标志物。偶尔会出现主要的脱髓鞘病变, 伴有运动传导速度减慢或 F 波异常的证据[16]。运动受累较少见, 主要发生在接受紫杉醇或长春碱治疗的患者中, 表现为复合肌动作电位幅度减小和下肢远端肌电图(EMG)显示脱位变化。

评估 CIPN 时, 腓肠神经的 NCS 很重要, 因为其早期受累在神经病和长度依赖性神经病中均会发生。腓肠神经的 NCS 提供了宝贵的数据, 可以准确披露和随时间跟踪 CIPN 的病程, 具有预测价值, 并可区分出有高风险发展为更严重 CIPN 的患者[17]。最近一份报告中使用详细的临床和神经生理学检查有类似的研究结果[18]。感觉尺神经和背侧腓神经(DSN)在早期预测具有更严重 CIPN 倾向的患者方面具有证据支持。从生理学上讲, 在化疗过程的早期阶段, 在尺神经的感觉支配中发现神经病变过程, 支持了 CIPN 的神经病模式, 因为尺神经的感觉功能通常会保持完整, 直到远端逐渐退行性神经病的晚期阶段。

背侧腓神经(DSN)是腓肠神经的远端分支,在检测与 CIPN 和其他神经病变相关的早期功能障碍方面比腓肠 SAP 更敏感[19]。一项研究对接受奥沙利铂化疗前、期间和后的结肠癌患者进行了 DSN 的 NCS。在治疗中期评估降低的 DSN SAP 幅度能够预测化疗结束时的神经系统结果。在 100 名 CRC 患者中进行的纵向神经生理学 DSN 记录被用来开发一种算法,通过该算法,治疗中期的神经传导速度检查可以将每位患者分配到一个在治疗结束时具有高相关性价值的“神经生理风险类别”中[20]。

虽然 NCS 是 CIPN 最敏感的诊断测试,但它们有特定的局限性。有研究[21]进行了一项汇总数据的二次分析,他们收集了 5 项研究中癌症患者的神经传导 NCS、临床检查、症状和生活质量相关数据。研究结果显示,在不同的神经毒性化疗阶段,患者的感觉神经损伤比运动神经损伤更为严重。然而,NCS 参数与临床检查结果以及患者报告的症状和生活质量之间并没有很强的相关性。因此,NCS 在区分临床相关的 CIPN 方面表现不佳。这可能是由于 NCS 提供了关于 A β 神经纤维功能完整性的宝贵数据,但却没有提供关于 A δ 或 C 纤维的信息。

尽管如此,NCS 目前被认为是检测和监测 CIPN 的金标准,其中腓神经 NCS 是最有价值的研究神经。未来的 NCS 研究应包括 DSN 以提高 CIPN 检测灵敏度。由于没有有效的 CIPN 生物标志物,DSN 监测可能成为临床实践和研究中有价值的评估工具。

5. 定量感觉测试

定量感觉测试(QST)是使用特定设备测量轻触觉、振动觉、温度觉、疼痛觉的阈值,定量评价感觉神经功能的一种无创性神经电生理检查方法[22]。QST 量化主观感觉功能,包括与 C 和 A δ 纤维相关的热和疼痛阈值,以及与 A β 纤维相关的触觉和振动阈值。在 QST 研究中,CIPN 通常与显著的 A β 纤维损失有关。一项针对 CIPN 患者的研究发现,振动阈值增加,冷触觉和轻触觉检测减少,这表明化疗类型存在一定程度的小纤维受累[23]。

紫杉醇治疗的患者表现出机械敏感性降低,提示 A β 纤维受损。而振动检测阈值(VDT)显著增加,尤其在远端下肢,表明大纤维功能障碍。VDT 与患者神经病变的症状报告有显著相关性。在紫杉醇治疗的患者中,振动损失通常比热感觉的变化更突出[24]。一些报告表明,热检测阈值表明 C 纤维受累较轻,尖锐感知和灼烧疼痛的轻微缺陷表明 A δ 纤维受损。也有报告显示轻度升高的温度觉。

多西他赛治疗的患者中也发现了类似的结果,剂量依赖性的振动丧失和异常的机械检测阈值,但仅有少数患者的温度觉阈值(WDT)升高[25]。类似的结果也在接受紫杉醇和顺铂治疗的患者中发现,下肢 VDT 显著降低,上肢 VDT 较轻[26]。铂类药物治疗的患者表现出类似的特征,振动丧失明显,而热检测阈值受影响较小。VDT 的增加是年龄依赖性和剂量依赖性的。VDT 的变化长期持续,在治疗后 3~4 年,手有恢复,但脚没有[27]。

在奥沙利铂早期治疗期间 VDT 异常不明显,但奥沙利铂治疗期间手脚 VDT 增加已被确定为神经病变严重程度的敏感标志[28]。此外,在奥沙利铂治疗结束后,CDT 和 WDT 均增加,但这些变化与神经病变的严重程度无关[29]。长春新碱治疗的患者除了针刺感知和 WDT 缺陷外,还表现出触觉阈值受损,表明 A β 、A δ 和 C 纤维受损[30]。同样,硼替佐米诱导的触觉检测阈值、锐度检测阈值降低,热检测阈值增加,表明 A β 、A δ 和 C 纤维参与其中[31]。

虽然在多项研究中有强有力的证据表明 QST 异常与化疗有关,但 QST 在日常临床实践中的实用性和价值仍有待确定。QST 提供了通常无法通过其他技术获得的感官功能的洞察;但与 NCS 等其他评价方法相比,缺乏客观性。有研究提到[32],在 VPT 测试中受试者很难描绘振动何时停止,当震动感觉设备没有刺激时,部分受试者表示感知到振动。这种主观感受对 QST 结果有相当大的影响。CIPN 可以被认为是一种主观感知,患者报告的症状是诊断的一个组成部分。QST 是一种非特异性的病理生理学指标,

其异常结果可能与多种病理有关。因此, 虽然 QST 提供了关于感觉受损的补充信息, 但应该在其他临床发现的背景下使用, 而不是作为诊断工具。

6. 定量感觉神经学检查

在没有 QST 和 NCS 设备的情况下, 其他易于应用的定量感觉神经学检查(QSNEs)已经在 CIPN 患者中得到应用。在对化疗诱导的周围神经病变结果测量标准化研究(CI-PeriNomS)的二次分析中, 将几个临床变量与 NCS 参数进行比较, 以评估它们在评估 CIPN 时的相关性和对应性。个体临床检测包括评估深肌腱反射、肌肉力量、Rydel-Seiffer 音叉进行振动感知、Neuropen 内含的标准 10 克单丝触觉、使用 Neurotip 进行针刺感知和使用医学研究委员会标准进行力量评估。分析显示, 在下肢振动和轻触觉异常与腓神经 SAPs 之间存在着良好的对应关系。使用 Rydel-Seiffer 调音叉进行振动感知的异常被发现可以预测 CIPN 最终神经系统结果。因此, 在缺乏 NCS 或更复杂工具的环境中, 利用这些传统的床边检查技术似乎在评估 CIPN 方面似乎提供了相当多的信息[33]。

然而, QSNEs 的主要局限性在于缺乏对刺激强度的控制和标准化以及其主要定性。因此, 未来的研究可能会评估更广泛的刺激测试范围, 因为 Rydel-Seiffer 调音叉只测试 64 Hz。此外, Neuropen 只有一个 10 克的单丝, 显然降低了这种机械感受测试的敏感性和区分度, 因此, 在测试疼痛性 CIPN 病例时, 使用 Von Frey (Semmes-Weinstein)单丝可能更可取。

7. 神经兴奋性研究

神经兴奋性研究提供了大型髓鞘轴突膜电位和离子通道功能的替代标记物, 揭示了与传统神经网络研究有关膜兴奋性特征的补充信息。在奥沙利铂治疗的患者中进行了几项兴奋性研究, 检查了感觉和运动轴突的急性和慢性神经毒性特征。此外, EMG 研究提供了关于急性奥沙利铂神经毒性中轴突兴奋性的见解。在针对性 EMG 中观察到自发的高频运动单位活动, 除了重复放电, 类似于神经肌病, 表明存在高兴奋性。所有患者在奥沙利铂治疗后第 2 天发现自发的高频动作电位, 其中 25% 的患者在 2 周后仍然存在[34]。

在奥沙利铂给药后, 使用阈值跟踪神经兴奋性研究明显观察到运动轴突的兴奋性变化。运动神经明显表现出增加的不应期和减少的超兴奋性, 而感觉轴突显示出轻微的超兴奋性减少[35]。运动和感觉急性兴奋性变化是关联的, 因此, 在感觉轴突变化最大的患者中也表现出广泛的运动异常。这些急性运动神经兴奋性变化暗示了钠通道功能的改变, 被提出作为介导奥沙利铂急性神经毒性的机制之一[35]。在奥沙利铂治疗的患者中, 感觉神经兴奋性的慢性变化也很明显, 在整个治疗过程中呈进行性变化[36]。这些变化发生在早期治疗中, 在峰值振幅降低之前, 并预测慢性神经病变的严重程度。相反, 运动轴突兴奋性在整个治疗过程中保持不变。在 2 年的随访中, 感觉兴奋性异常部分恢复正常, 但仍存在一些缺陷, 这表明它们可能是长期功能障碍的标志。紫杉醇治疗患者的兴奋性研究显示了刺激阈值逐渐增加和感觉振幅下降, 而感觉轴突的兴奋性没有其他改变[37]。硼替佐米治疗患者的兴奋性研究显示, 轴突去极化发生在感觉轴突丧失之前, 轴突去极化和过度兴奋可能会促进神经病变[38]。早在第一疗程给药后, 运动轴突也发生了类似但较小的变化, 这表明它们可能提供神经毒性的早期识别。

兴奋性研究在解剖病理生理学方面又具有极大的研究价值, 但在临床实践中的应用非常有限, 因为该检查需要特殊的设备和专业的检测人员。

8. 表皮内电刺激

表皮内电刺激(IES)可用于通过测量疼痛阈值来评估小纤维的功能, 并评估糖尿病周围神经病变的程度[39]。有研究[40]采用表皮内电刺激(IES)对 CIPN 进行评估, 该设备用于糖尿病神经病变的定量测量。

研究结果表明 CIPN 平均疼痛阈值随着临床分级的进展而逐渐增加。Pain Vision®是一种类似的设备测量疼痛阈值,然而此设备在 CIPN 分级为 1 级和 2 级之间没有观察到疼痛程度的差异[40]。这些结果可能取决于被刺激的神经纤维之间的差异。因为疼痛由三种类型的神经纤维传递,具体取决于其特性。 $A\beta$ 纤维传递触觉和压力感; $A\delta$ 纤维传递机械刺激、温度和瞬间疼痛;C 纤维传递灼痛感。Pain Vision®主要刺激 $A\beta$ 纤维。PNS-7000 选择性地刺激 $A\delta$ 和 C 纤维[41] [42]。该装置证明 CIPN 的进展与感觉神经动作电位的显著降低有关。这些设备通过测量最低可感知电流和感知疼痛的电流来量化疼痛程度。研究结果 IES 可以帮助医生确认 CIPN 的等级,从而进行早期干预。使用 IES 测量疼痛阈值可能被证明是定量评估 CIPN 的可靠指标。这种设备的优点包括无创、无痛、不适感低,并且不需要特殊的操作技能。缺点包括与主观评估相比,这种情况的成本更高以及需要专门用于操作设备的检查室。

9. 神经成像技术

神经高分辨率超声(HRUS)和磁共振神经成像(MRN)通常是周围神经病变临床和 NCS 的补充。HRUS 在横图像上,可以测量横截面积(CSA)和溶胀率,而可以在纵向图像上评估直径。CSA 通常在脱髓鞘神经病中增强,而在轴突神经病中正常或减弱[43]。MRN 评估神经大小、形态、束状结构和神经鞘内-神经内膜液。异常神经可因水分增加呈高信号和增大。扩散张量成像(DTI)可以通过分数各向异性(FA)、扩散系数和表观扩散系数(ADC)提供神经微观结构的定量信息。

HRUS 能够提供解剖细节,这是对 NCS 的一种额外补充,其附带优势是几乎不会给患者带来创伤和不适。有研究[44]观察到 15 名中有 9 名在常见压迫部位出现 CSA 增加;但没有 NCS 证据表明出现压迫症状,其中 13 例发生感觉轴突性神经病变。研究证实[45],在上肢压迫部位出现 CSA 增加,胫骨神经和腓骨神经的 CSA 增大。这意味着在临床中 NCS 的改变与 CIPN 检测平行或更早发生,而 HRUS 和 NCS 异常之间没有相关性。Lycan 等人[46]进一步比较了 HRUS 中的腓肠神经 CSA 与在腓肠神经区域测试的 NCS 和表皮内神经纤维密度(IENFD)。结果发现仅在压迫部位腓肠神经大小减少,正中神经大小增加,与 NCS 无关。研究还报告了腓肠神经 CSA 和 IENFD 减少之间存在相关性。如果这一点在更广泛的前瞻性试验中得到证实,这可能支持将 HRUS 作为与 NCS 一样重要的诊断手段,因为 NCS 不能对通过 IENFD 评估的小纤维给出线索,因此需要其他的辅助方法来识别这些纤维。

磁共振成像(MRI)已被探索用于外周神经病变患者,提供丰富的图像对比度、高分辨率和定量测量,可通过磁共振神经造影术(MRN)评估为潜在的生物标志物[47]。MRN 可用于 CIPN,显示正常或轻度肿胀的神经、丛和根,而无反比增强[48]。脊柱 MRI 研究显示[49],接受硼替佐米治疗的多发性骨髓瘤患者中,有 2/5 在存在严重运动障碍的情况下观察到腰椎根增大。MRN-DTI 研究显示[50],CIPN 患者 DRG 明显肥大,周围神经有轻微的形态学质的改变,扩散率没有显著降低,FA 无变化。一项针对踝部胫神经的 DTI 先导研究发现[51],有 CIPN 和没有 CIPN 的受试者之间 FA 或 ADC 没有差异,但与振动感知阈值有一定的相关性。

中枢神经系统 MRI 也可能进一步了解 CIPN 的发病机制。脊髓 MRI 显示 1 名使用沙利度胺导致的神经病变患者后柱异常,但无脊髓肿胀或增强,提示 DRG 神经元病变,这一发现后来仅在 6 名患者中的 1 名中得到证实[52]。有研究者还对 CIPN 患者进行了脑 MRI 检查[53],研究记录了与疼痛性 CIPN 相关的特征激活模式。即通过总神经病评分(TNS)减少版评估,在与神经病变负担相关的疼痛刺激过程中,额盖的激活之间存在显著的正相关。然而,MRI 能否提供特定的“疼痛信号”这一观点仍存在争议[54]。此外,在临床环境中,用功能性 MRI 代替要求患者用临床量表对疼痛进行评分是不切实际的,而且非常昂贵。

由于 HRUS 是无创的,可以在临床实践中用于记录 CIPN 发展过程中的神经变化,并为未来神经保

护试验提供神经损伤的替代标志物, 克服了重复 NCS 测试所涉及的依从性问题。MRN 和 DTI 可能探索 HRUS 无法触及的更多近端神经部位和脊髓, 但这些技术昂贵且需要较长的后处理时间。

10. 分子光学成像

分子光学成像是一种利用光学手段对生物分子和细胞内化学物质进行成像的技术, 它通过特定的光学方法将生物分子的结构和动态可视化。分子光学成像具有高分辨率、高灵敏度、非侵入性等特点, 可以用于研究细胞内化学物质的空间分布、动态变化以及相互作用等[55]。有团队[56]设计了一种近红外化学发光体(MPBD), 并将其开发成用于 CIPN 成像的水溶性可激活化学发光探针(CalCL)。在钙蛋白酶存在下, CalCL 在 680 nm 处特异性触发化学发光信号, 显示出纳摩尔检测极限。因此, 即使以最小剂量进行腰椎鞘内给药后, CalCL 也能够活体小鼠环磷酸腺苷诱导的周围神经病变期间无创、灵敏地监测 DRG 中激活的钙蛋白酶水平。化学发光强度与离体组织病理学和免疫荧光分析显示出良好的相关性, 证明了其高准确性。CalCL 代表了第一个能够对 CIPN 进行实时无创成像的分子光学探针的例子。这种探针可以直接应用于临床前高通量药物筛选, 具有良好的应用前景。

11. 自主神经功能研究

自主神经系统包括从中枢神经系统到神经节的节前有髓鞘胆碱能纤维和从神经节到效应器的节后纤维。自主神经损伤导致不自主功能控制异常, 包括心率、血压、胃肠运动、排尿和排汗。通过监测这些功能的指标可以反向检测自主神经功能。对汗腺运动功能的评估, 可以使用定量汗腺运动轴突反射测试(QSART)、交感神经皮肤反应(SSR)或 Sudoscan 设备进行检查。心率变异性(HRV)表明自主神经系统(ANS)对身体或外部环境的变化做出反应[57]。

QSART 需要在皮肤上应用离子电渗疗法, 从而使乙酰胆碱刺激小汗腺。记录产生的汗量并与标准数据进行比较。一项小型研究结果表明[58]: 在异常 QSART 部位数量方面存在显著的组间差异。但是, 该研究存在显著的局限性, 包括样本量小、缺乏对 ANS 功能混杂因素的控制以及癌症和化疗类型的异质性, 对此研究结果应谨慎考虑。一项研究通过 SSR 对交感神经汗腺运动纤维进行评估, 发现患者的脚部和手部 SSR 潜伏期评分显著延长。然而, 在正常感觉 NCS 的情况下, 没有患者表现出异常的 SSR。作者认为, 在 CIPN 中, 汗腺运动功能受影响的程度并不比体表纤维更为优先[59]。Sudoscan 是一种量化四肢电化学皮肤电导的非侵入性方法, 以评估促汗功能, 以检测和随访 CIPN。有项研究[60]支持了使用 Sudoscan 评估接受化疗患者的小纤维神经病变, 但结果还过于初步, 并且仅来自单一设置, 无法推广应用。

HRV 测量为评估影响 ANS 的因素提供了一种无创性方法[61], 尽管 CIPN 的确切病理学尚不清楚, 但神经系统损伤可以通过 ANS 的早期变化来检测[62]。自主神经节与 DRG 相似, 受血神经屏障的保护较少, 因此 CIPN 可能发生自主神经功能障碍。一项关于周围神经病变中疼痛和心率变异性(HRV)的研究发现, 随着周围神经病变疼痛的增加, HF 减少, LF/HF 比率增加, 这表明疼痛敏感性与副交感神经活动减少有关[63]。另一项研究显示 CIPN 与肾上腺素能心血管反应和副交感神经支配有关[64], 因此, 早期发现自主神经功能障碍可能有助于预测 CIPN 的发生。

目前几乎没有证据支持在 CIPN 中使用 ANS 测试, 因为其灵敏度低于 NCS。与 NCS 相比, 自主神经症状或体征的发生频率较低, 这可能是由于其潜在的沉默性和非特异性, 以及自主神经测试的有限可用性。因此, 需要进行长期观察性研究以确认 CIPN 和自主神经功能之间的关系, 如自主神经异常发生在神经纤维损伤前还是后。

12. 光体积描记术

光体积描记术(PPG)是血管生理测试的一部分, 使用红外光源和光受体评估血管系统, 通过将脚趾或

手指置于光源和光接收器之间来估计血容量的变化[65]。长春花生物碱、顺铂和卡铂等化疗药物会导致异常的血管反应性、内皮损伤、血管痉挛、血栓形成和血管炎等[66] [67]。化疗可能会在直接外周神经损伤的同时导致直接血管损伤。沙利度胺、来那度胺和泊马度胺等抗血管生成药物对动脉生成有直接影响, CIPN 被认为是由于血管生成受损[68]。CIPN 环境中的异常 PPG 以前没有描述过, 在接受外周动脉疾病 (PAD) 血管生理测试的癌症患者中偶然发现。有研究描述了异常 PPG 波形与 CIPN 之间的关联, 并提出一个与 PPG 和 CIPN 相关的潜在新研究领域[69]。其研究结果显示: PAD、CIPN 和使用引起 CIPN 的化疗药物都是异常 PPG 的预测因素。此研究显示 CIPN 比 PAD 有更高的 PPG 异常发生率。需要进行更多的大型研究来评估 PPG 分析是否可以用于评估 CIPN 的早期诊断。

13. 总结

生物标志物的开发在 CIPN 临床诊断与评估中具有重要意义。尽管在过去的 15 年里已经测试了许多生物标志物, 但没有强有力的证据表明其中一种是理想的。建议采用多模式测试作为最佳的 CIPN 评估策略, 结合客观的神经传导速度检查和其他专业技术, 以及主观的患者报告结果, 以揭示 CIPN 异常的全部程度, 并在临床中提供神经保护的精确量化。

参考文献

- [1] Park, S.B., Goldstein, D., Krishnan, A.V., Lin, C.S., Friedlander, M.L., Cassidy, J., *et al.* (2013) Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Critical Analysis. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **63**, 419-437. <https://doi.org/10.3322/caac.21204>
- [2] Yoshino, T., Kotaka, M., Shinozaki, K., Touyama, T., Manaka, D., Matsui, T., *et al.* (2019) JOIN Trial: Treatment Outcome and Recovery Status of Peripheral Sensory Neuropathy during a 3-Year Follow-up in Patients Receiving Modified FOLFOX6 as Adjuvant Treatment for Stage II/III Colon Cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **84**, 1269-1277. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03957-5>
- [3] Brown, T.J., Sedhom, R. and Gupta, A. (2019) Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *JAMA Oncology*, **5**, 750. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6771>
- [4] Ezendam, N.P.M., Pijlman, B., Bhugwandass, C., Pruijt, J.F.M., Mols, F., Vos, M.C., *et al.* (2014) Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy and Its Impact on Health-Related Quality of Life among Ovarian Cancer Survivors: Results from the Population-Based PROFILES Registry. *Gynecologic Oncology*, **135**, 510-517. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.09.016>
- [5] Pike, C.T., Birnbaum, H.G., Muehlenbein, C.E., Pohl, G.M. and Natale, R.B. (2012) Healthcare Costs and Workloss Burden of Patients with Chemotherapy-Associated Peripheral Neuropathy in Breast, Ovarian, Head and Neck, and Nonsmall Cell Lung Cancer. *Chemotherapy Research and Practice*, **2012**, Article 913848. <https://doi.org/10.1155/2012/913848>
- [6] Vasan, R.S. (2006) Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations. *Circulation*, **113**, 2335-2362. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.482570>
- [7] Naylor, S. (2003) Biomarkers: Current Perspectives and Future Prospects. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **3**, 525-529. <https://doi.org/10.1586/14737159.3.5.525>
- [8] Karley, D., Gupta, D. and Tiwari, A. (2011) Biomarker for Cancer: A Great Promise for Future. *World Journal of Oncology*, **2**, 151-157.
- [9] McDonald, E.S. and Windebank, A.J. (2002) Cisplatin-Induced Apoptosis of DRG Neurons Involves Bax Redistribution and Cytochrome cRelease but Not Fas Receptor Signaling. *Neurobiology of Disease*, **9**, 220-233. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2001.0468>
- [10] Dasari, S. and Bernard Tchounwou, P. (2014) Cisplatin in Cancer Therapy: Molecular Mechanisms of Action. *European Journal of Pharmacology*, **740**, 364-378. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>
- [11] Webster, R.G., Brain, K.L., Wilson, R.H., Grem, J.L. and Vincent, A. (2005) Oxaliplatin Induces Hyperexcitability at Motor and Autonomic Neuromuscular Junctions through Effects on Voltage-Gated Sodium Channels. *British Journal of Pharmacology*, **146**, 1027-1039. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706407>
- [12] McKeage, M.J., Hsu, T., Screnci, D., Haddad, G. and Baguley, B.C. (2001) Nucleolar Damage Correlates with Neurotoxicity Induced by Different Platinum Drugs. *British Journal of Cancer*, **85**, 1219-1225.

- <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.2024>
- [13] Cersosimo, R.J. (2005) Oxaliplatin-Associated Neuropathy: A Review. *Annals of Pharmacotherapy*, **39**, 128-135. <https://doi.org/10.1345/aph.1e319>
 - [14] Gordon-Williams, R. and Farquhar-Smith, P. (2020) Recent Advances in Understanding Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *F1000Research*, **9**, Article 177. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21625.1>
 - [15] Fuglsang-Frederiksen, A. and Pugdahl, K. (2011) Current Status on Electrodiagnostic Standards and Guidelines in Neuromuscular Disorders. *Clinical Neurophysiology*, **122**, 440-455. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.06.025>
 - [16] Thawani, S.P., Tanji, K., De Sousa, E.A., Weimer, L.H. and Brannagan, T.H. (2015) Bortezomib-Associated Demyelinating Neuropathy—Clinical and Pathologic Features. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, **16**, 202-209. <https://doi.org/10.1097/cnd.0000000000000077>
 - [17] Argyriou, A.A., Polychronopoulos, P., Koutras, A., Iconomou, G., Iconomou, A., Kalofonos, H.P., *et al.* (2005) Peripheral Neuropathy Induced by Administration of Cisplatin- and Paclitaxel-Based Chemotherapy. Could It Be Predicted? *Supportive Care in Cancer*, **13**, 647-651. <https://doi.org/10.1007/s00520-005-0776-9>
 - [18] Velasco, R., Bruna, J., Briani, C., Argyriou, A.A., Cavaletti, G., Alberti, P., *et al.* (2013) Early Predictors of Oxaliplatin-Induced Cumulative Neuropathy in Colorectal Cancer Patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **85**, 392-398. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305334>
 - [19] Dalla Torre, C., Zambello, R., Cacciavillani, M., Campagnolo, M., Berno, T., Salvalaggio, A., *et al.* (2016) Lenalidomide Long-Term Neurotoxicity: Clinical and Neurophysiologic Prospective Study. *Neurology*, **87**, 1161-1166. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003093>
 - [20] Alberti, P., Rossi, E., Argyriou, A.A., Kalofonos, H.P., Briani, C., Cacciavillani, M., *et al.* (2018) Risk Stratification of Oxaliplatin Induced Peripheral Neurotoxicity Applying Electrophysiological Testing of Dorsal Sural Nerve. *Supportive Care in Cancer*, **26**, 3143-3151. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4170-9>
 - [21] Wang, M., Bandla, A., Sundar, R. and Molassiotis, A. (2022) The Phenotype and Value of Nerve Conduction Studies in Measuring Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Secondary Analysis of Pooled Data. *European Journal of Oncology Nursing*, **60**, Article 102196. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2022.102196>
 - [22] Mücke, M., Cuhls, H., Radbruch, L., Baron, R., Maier, C., Tölle, T., *et al.* (2016) Quantitative Sensory Testing (QST). English Version. *Der Schmerz*, **35**, 153-160. <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0093-2>
 - [23] Zhi, W.I., Baser, R.E., Kwon, A., Chen, C., Li, S.Q., Piulson, L., *et al.* (2021) Characterization of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Using Patient-Reported Outcomes and Quantitative Sensory Testing. *Breast Cancer Research and Treatment*, **186**, 761-768. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06079-2>
 - [24] Forsyth, P.A., Balmaceda, C., Peterson, K., Seidman, A.D., Brasher, P. and Deangelis, L.M. (1997) Prospective Study of Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy with Quantitative Sensory Testing. *Journal of Neuro-Oncology*, **35**, 47-53. <https://doi.org/10.1023/a:1005805907311>
 - [25] Krøigård, T., Schrøder, H.D., Qvortrup, C., Eckhoff, L., Pfeiffer, P., Gaist, D., *et al.* (2014) Characterization and Diagnostic Evaluation of Chronic Polyneuropathies Induced by Oxaliplatin and Docetaxel Comparing Skin Biopsy to Quantitative Sensory Testing and Nerve Conduction Studies. *European Journal of Neurology*, **21**, 623-629. <https://doi.org/10.1111/ene.12353>
 - [26] Hershman, D.L., Weimer, L.H., Wang, A., Kranwinkel, G., Brafman, L., Fuentes, D., *et al.* (2010) Association between Patient Reported Outcomes and Quantitative Sensory Tests for Measuring Long-Term Neurotoxicity in Breast Cancer Survivors Treated with Adjuvant Paclitaxel Chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, **125**, 767-774. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1278-0>
 - [27] Reddy, S.M., Vergo, M.T., Paice, J.A., Kwon, N., Helenowski, I.B., Benson, A.B., *et al.* (2016) Quantitative Sensory Testing at Baseline and during Cycle 1 Oxaliplatin Infusion Detects Subclinical Peripheral Neuropathy and Predicts Clinically Overt Chronic Neuropathy in Gastrointestinal Malignancies. *Clinical Colorectal Cancer*, **15**, 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.07.001>
 - [28] Krøigård, T., Svendsen, T.K., Wrenfeldt, M., Schrøder, H.D., Qvortrup, C., Pfeiffer, P., *et al.* (2021) Oxaliplatin Neuropathy: Predictive Values of Skin Biopsy, QST and Nerve Conduction. *Journal of Neuromuscular Diseases*, **8**, 679-688. <https://doi.org/10.3233/jnd-210630>
 - [29] Velasco, R., Videla, S., Villoria, J., Ortiz, E., Navarro, X. and Bruna, J. (2014) Reliability and Accuracy of Quantitative Sensory Testing for Oxaliplatin-Induced Neurotoxicity. *Acta Neurologica Scandinavica*, **131**, 282-289. <https://doi.org/10.1111/ane.12331>
 - [30] Lieber, S., Blankenburg, M., Apel, K., Hirschfeld, G., Hernáiz Driever, P. and Reindl, T. (2018) Small-Fiber Neuropathy and Pain Sensitization in Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *European Journal of Paediatric Neurology*, **22**, 457-469. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.12.019>
 - [31] Cata, J.P., Weng, H., Burton, A.W., Villareal, H., Giralt, S. and Dougherty, P.M. (2007) Quantitative Sensory Findings

- in Patients with Bortezomib-Induced Pain. *The Journal of Pain*, **8**, 296-306. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.09.014>
- [32] Marstrand, S.D., Buch-Larsen, K., Andersson, M., Jensen, L.T. and Schwarz, P. (2021) Heart Rate Variability and Vibration Perception Threshold to Assess Chemotherapy-Induced Neuropathy in Women with Breast Cancer—A Systematic Review. *Cancer Treatment and Research Communications*, **26**, Article 100295. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100295>
- [33] Cavaletti, G., Cornblath, D.R., Merkies, I.S.J., Postma, T.J., Rossi, E., Alberti, P., *et al.* (2019) Patients' and Physicians' Interpretation of Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity. *Journal of the Peripheral Nervous System*, **24**, 111-119. <https://doi.org/10.1111/jns.12306>
- [34] Hill, A., Bergin, P., Hanning, F., Thompson, P., Findlay, M., Damianovich, D., *et al.* (2010) Detecting Acute Neurotoxicity during Platinum Chemotherapy by Neurophysiological Assessment of Motor Nerve Hyperexcitability. *BMC Cancer*, **10**, Article No. 451. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-451>
- [35] Park, S.B., Lin, C.S.-Y., Krishnan, A.V., Goldstein, D., Friedlander, M.L. and Kiernan, M.C. (2009) Oxaliplatin-Induced Neurotoxicity: Changes in Axonal Excitability Precede Development of Neuropathy. *Brain*, **132**, 2712-2723. <https://doi.org/10.1093/brain/awp219>
- [36] Park, S.B., Lin, C.S.-Y., Krishnan, A.V., Goldstein, D., Friedlander, M.L. and Kiernan, M.C. (2011) Utilizing Natural Activity to Dissect the Pathophysiology of Acute Oxaliplatin-Induced Neuropathy. *Experimental Neurology*, **227**, 120-127. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.10.002>
- [37] Park, S.B., Lin, C.S.-Y., Krishnan, A.V., Friedlander, M.L., Lewis, C.R. and Kiernan, M.C. (2010) Early, Progressive, and Sustained Dysfunction of Sensory Axons Underlies Paclitaxel-Induced Neuropathy. *Muscle & Nerve*, **43**, 367-374. <https://doi.org/10.1002/mus.21874>
- [38] Nasu, S., Misawa, S., Nakaseko, C., Shibuya, K., Ise, S., Sekiguchi, Y., *et al.* (2014) Bortezomib-Induced Neuropathy: Axonal Membrane Depolarization Precedes Development of Neuropathy. *Clinical Neurophysiology*, **125**, 381-387. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.07.014>
- [39] Kukidome, D., Nishikawa, T., Sato, M., Igata, M., Kawashima, J., Shimoda, S., *et al.* (2015) Measurement of Small Fibre Pain Threshold Values for the Early Detection of Diabetic Polyneuropathy. *Diabetic Medicine*, **33**, 62-69. <https://doi.org/10.1111/dme.12797>
- [40] Oyama, F., Futagami, M., Oikiri, H., Takabayashi, A., Akaishi, A., Kodama, T., *et al.* (2020) Quantitative Evaluation of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy by Using Intraepidermal Electrical Stimulation. *Molecular and Clinical Oncology*, **13**, 169-174. <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2056>
- [41] Sato, J., Mori, M., Nihei, S., Takeuchi, S., Kashiwaba, M. and Kudo, K. (2017) Objective Evaluation of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Using Quantitative Pain Measurement System (Pain Vision®), a Pilot Study. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, **3**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s40780-017-0089-4>
- [42] Inui, K. and Kakigi, R. (2011) Pain Perception in Humans: Use of Intraepidermal Electrical Stimulation: Figure 1. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **83**, 551-556. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301484>
- [43] Zaidman, C.M., Al-Lozi, M. and Pestronk, A. (2009) Peripheral Nerve Size in Normals and Patients with Polyneuropathy: An Ultrasound Study. *Muscle & Nerve*, **40**, 960-966. <https://doi.org/10.1002/mus.21431>
- [44] Briani, C., Campagnolo, M., Lucchetta, M., Cacciavillani, M., Dalla Torre, C., Granata, G., *et al.* (2012) Ultrasound Assessment of Oxaliplatin-Induced Neuropathy and Correlations with Neurophysiologic Findings. *European Journal of Neurology*, **20**, 188-192. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03852.x>
- [45] Pitarokouli, K., Höffken, N., Lönneker, N., Fisse, A.L., Trampe, N., Gold, R., *et al.* (2018) Prospective Study of the Clinical, Electrophysiologic, and Sonographic Characteristics of Oxaliplatin-Induced Neuropathy. *Journal of Neuroimaging*, **29**, 133-139. <https://doi.org/10.1111/jon.12557>
- [46] Lycan, T.W., Hsu, F., Ahn, C.S., Thomas, A., Walker, F.O., Sanguenza, O.P., *et al.* (2020) Neuromuscular Ultrasound for Taxane Peripheral Neuropathy in Breast Cancer. *Muscle & Nerve*, **61**, 587-594. <https://doi.org/10.1002/mus.26833>
- [47] Chen, Y., Haacke, E.M. and Li, J. (2019) Peripheral Nerve Magnetic Resonance Imaging. *F1000Research*, **8**, Article 1803. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19695.1>
- [48] Phillips, L., Chhabra, A. and Trivedi, J. (2015) Hereditary and Acquired Polyneuropathy Conditions of the Peripheral Nerves: Clinical Considerations and MR Neurography Imaging. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, **19**, 130-136. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1545076>
- [49] Ravaglia, S., Corso, A., Piccolo, G., Lozza, A., Alfonsi, E., Mangiacavalli, S., *et al.* (2008) Immune-Mediated Neuropathies in Myeloma Patients Treated with Bortezomib. *Clinical Neurophysiology*, **119**, 2507-2512. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.08.007>
- [50] Apostolidis, L., Schwarz, D., Xia, A., Weiler, M., Heckel, A., Godel, T., *et al.* (2017) Dorsal Root Ganglia Hypertrophy as *in vivo* Correlate of Oxaliplatin-Induced Polyneuropathy. *PLOS ONE*, **12**, e0183845. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183845>

- [51] Kimber, L.H., Garland, L., Krupinski, E.A., Chadaz, T.S., Schwenk, M., Najafi, B., *et al.* (2019) Diffusion Tensor Imaging of the Ankle as a Possible Predictor of Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy: Pilot Study. *Current Problems in Diagnostic Radiology*, **48**, 121-126. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2017.12.012>
- [52] Isoardo, G., Bergui, M., Durelli, L., Barbero, P., Boccadoro, M., Bertola, A., *et al.* (2003) Thalidomide Neuropathy: Clinical, Electrophysiological and Neuroradiological Features. *Acta Neurologica Scandinavica*, **109**, 188-193. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.00203.x>
- [53] Boland, E.G., Selvarajah, D., Hunter, M., Ezaydi, Y., Tesfaye, S., Ahmedzai, S.H., *et al.* (2014) Central Pain Processing in Chronic Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *PLOS ONE*, **9**, e96474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096474>
- [54] Hu, L. and Iannetti, G.D. (2016) Issues in Pain Prediction—Beyond Pain and Gain. *Trends in Neurosciences*, **39**, 640-642. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.08.006>
- [55] Müller, J., Wunder, A. and Licha, K. (2012) Optical Imaging. In: Schober, O. and Riemann, B., Eds., *Molecular Imaging in Oncology*, Springer, 221-246. https://doi.org/10.1007/978-3-642-10853-2_7
- [56] Liu, J., Huang, J., Wei, X., Cheng, P. and Pu, K. (2023) Near-Infrared Chemiluminescence Imaging of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Advanced Materials*, **36**, Article 2310605. <https://doi.org/10.1002/adma.202310605>
- [57] Berntson, G.G., Thomas BIGGER, J., Eckberg, D.L., Grossman, P., Kaufmann, P.G., Malik, M., *et al.* (1997) Heart Rate Variability: Origins, Methods, and Interpretive Caveats. *Psychophysiology*, **34**, 623-648. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x>
- [58] Adams, S.C., Schondorf, R., Benoit, J. and Kilgour, R.D. (2015) Impact of Cancer and Chemotherapy on Autonomic Nervous System Function and Cardiovascular Reactivity in Young Adults with Cancer: A Case-Controlled Feasibility Study. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 414. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1418-3>
- [59] Argyriou, A.A., Koutras, A., Polychronopoulos, P., Papapetropoulos, S., Iconomou, G., Katsoulas, G., *et al.* (2005) The Impact of Paclitaxel or Cisplatin-Based Chemotherapy on Sympathetic Skin Response: A Prospective Study. *European Journal of Neurology*, **12**, 858-861. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01086.x>
- [60] Saad, M., Psimaras, D., Tafani, C., Sallansonnet-Froment, M., Calvet, J., Vilier, A., *et al.* (2016) Quick, Non-Invasive and Quantitative Assessment of Small Fiber Neuropathy in Patients Receiving Chemotherapy. *Journal of Neuro-Oncology*, **127**, 373-380. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-2049-x>
- [61] Carney, R.M., Blumenthal, J.A., Stein, P.K., Watkins, L., Catellier, D., Berkman, L.F., *et al.* (2001) Depression, Heart Rate Variability, and Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, **104**, 2024-2028. <https://doi.org/10.1161/hc4201.097834>
- [62] Carozzi, V.A., Canta, A. and Chiorazzi, A. (2015) Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: What Do We Know about Mechanisms? *Neuroscience Letters*, **596**, 90-107. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.014>
- [63] Nahman-Averbuch, H., Granovsky, Y., Sprecher, E., Steiner, M., Tzuk-Shina, T., Pud, D., *et al.* (2013) Associations between Autonomic Dysfunction and Pain in Chemotherapy-Induced Polyneuropathy. *European Journal of Pain*, **18**, 47-55. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00349.x>
- [64] Dermitzakis, E.V., Kimiskidis, V.K., Eleftheraki, A., Lazaridis, G., Konstantis, A., Basdanis, G., *et al.* (2014) The Impact of Oxaliplatin-Based Chemotherapy for Colorectal Cancer on the Autonomous Nervous System. *European Journal of Neurology*, **21**, 1471-1477. <https://doi.org/10.1111/ene.12514>
- [65] Elgendi, M. (2012) On the Analysis of Fingertip Photoplethysmogram Signals. *Current Cardiology Reviews*, **8**, 14-25. <https://doi.org/10.2174/157340312801215782>
- [66] Cameron, A.C., Touyz, R.M. and Lang, N.N. (2016) Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Canadian Journal of Cardiology*, **32**, 852-862. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.12.023>
- [67] Herrmann, J., Yang, E.H., Iliescu, C.A., Cilingiroglu, M., Charitakis, K., Hakeem, A., *et al.* (2016) Vascular Toxicities of Cancer Therapies. *Circulation*, **133**, 1272-1289. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018347>
- [68] Kirchmair, R., Tietz, A.B., Panagiotou, E., Walter, D.H., Silver, M., Yoon, Y., *et al.* (2007) Therapeutic Angiogenesis Inhibits or Rescues Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Taxol- and Thalidomide-Induced Injury of Vasa Nervorum Is Ameliorated by VEGF. *Molecular Therapy*, **15**, 69-75. <https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300019>
- [69] Bryce, Y., Santos-Martin, E., Ziv, E., Gonzalez-Aguirre, A., Moussa, A., Friedman, A., *et al.* (2022) Abnormal Photoplethysmography Waveforms Are Associated with Chemotherapy Induced Neuropathy. *Vasa*, **51**, 85-92. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000987>