

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.02.042

卵巢干细胞巢对卵巢生殖衰老影响的研究进展*

叶海峰^{1,2}综述, 李小燕^{1,2}, 李 薇¹, 郑月慧^{1,2△}审校

(1. 南昌大学江西医学院 330031; 2. 江西省生殖生理与病理重点实验室, 南昌 330031)

[关键词] 干细胞; 卵巢生殖干细胞; niche; 生殖衰老

[中图分类号] R339.2 [文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)02-0265-04

卵巢生殖干细胞的发现、成功分离及建系打破了垄断生殖医学界一百多年的卵泡池固定学说, 并为有效地增加原始卵泡池、改善卵巢功能和延缓卵巢衰老带来了前所未有的希望。传统观点认为机体和组织器官的衰老是由于干细胞的衰老导致的, 但在卵巢衰老中, 卵巢干细胞巢的衰老和退化被认为是导致卵巢生殖功能衰退的主要因素, 而并非只是由于卵巢生殖干细胞本身的衰老所致。本文将论述哺乳动物卵巢生殖干细胞巢的衰老对生殖功能产生的影响。

干细胞巢就是干细胞微环境, 目前哺乳动物造血干细胞巢、小肠干细胞巢、神经元干细胞巢、精元干细胞巢的结构和功能已经研究的相对透彻^[1-4], 但哺乳动物卵巢干细胞巢的相关研究及其衰老对卵巢功能的影响还有待进一步研究。

1 卵巢生殖干细胞的研究背景及其特征

持续了半个多世纪的传统观点认为, 雌性哺乳动物卵泡池重大的卵母细胞在出生后便已经固定, 青春后期开始不断减少直至全部耗竭^[5-6]。然而在 2004 年, JOHNSON 等^[7]在测定小鼠不同天数闭锁卵泡数和未闭锁卵泡数时, 结果发现卵泡闭锁的发生率要高于未闭锁卵泡数量的减少率, 因此便推测卵巢中存在具有增殖能力的细胞, 这对垄断生殖医学界的卵泡池固定理论提出了严峻的挑战。此后, 各国的学者们纷纷利用不同的方法进行反复验证, 虽然目前仍有少数学者对哺乳卵巢干细胞仍持怀疑态度^[8-9], 但研究者通过干细胞分离纯化、体外培养、移植、转基因和体内世系追踪等方法, 在多种哺乳动物包括人类的卵巢均发现卵巢生殖干细胞的存在^[10-12]。

卵巢生殖干细胞是来自于卵巢皮层的双潜能干细胞, 能通过对称分裂产生一个新的干细胞或不对称分裂分化为卵巢生殖细胞和原始颗粒细胞^[13]。卵巢生殖干细胞在光镜下呈圆形, 约 15~20 μm, 数目稀少, 经传代增殖后可见成串或成簇存在, 经 PCR 检测表达果蝇 vasa 基因同源类似物(MVH)、把具体结合转录因子 4(OCT4)、同源框蛋白质(Mango)、干扰素诱导的跨膜蛋白(Fragilis)、二肽基肽(Stella)、酪氨酸激酶受体(C-kit)等多种生殖细胞和干细胞标志物。

2 卵巢干细胞巢的寻找、构成及其生物学特性

干细胞巢即干细胞周围所生存的微环境, 由 SCHOFIELD^[14]在研究造血干细胞的特殊环境时提出的, 后来在消化系统、神经系统、毛囊和性腺等组织也发现类似的 Niche 结构^[15]。

干细胞巢是由 Niche 细胞、细胞外基质、细胞因子等构

成^[16], 在机体发育早期的组织形成和出生之后的组织修复起重要作用。卵巢生殖干细胞的周围存在着调控其功能的卵巢干细胞巢, 而免疫系统相关细胞和分子是卵巢干细胞巢的重要组成部分。BUKOVSKY^[17]指出, 在胚胎发育的早期卵巢干细胞巢就已经形成, 由非定位卵巢单核细胞(MDCs)、T 细胞和血管内皮细胞等组成, 而成人卵巢生殖干细胞巢则由初级 MDC(CD14⁺ MDC)、活化的 MDC(HLA-DR⁺ MDC)及 T 细胞等组成。

卵巢干细胞巢中的免疫系统相关的细胞和分子参与卵巢生殖干细胞的不对称分裂, 引起生殖细胞的产生并调节其发生对称分裂和迁移、生成新的颗粒细胞及胎儿和成人的原始卵泡、促进原始卵泡的选择和生长以及优势卵泡的形成, 从而维持卵巢的正常功能。此结论基于如下现象^[18-20]: (1) 卵巢网通道中含有的免疫系统相关细胞是卵巢生殖干细胞形成卵巢所必需的。人类胚胎卵巢是通过生殖嵴区域腹膜间皮的卵巢干细胞的进化而定性的, 由来自于中肾管的卵巢网形成。卵泡的发育通常始于卵巢皮质的最内层, 靠近卵巢网, 而卵巢网是卵泡发育所必需的。卵巢网通道中含有免疫系统相关的细胞如小的未提呈的 MDC, 它们分化成大量活化的 MDC, 尚有 T 细胞。这些免疫系统相关细胞是卵巢网形成卵巢必需的。(2) 免疫系统相关细胞是卵巢生殖干细胞巢的重要组成部分并触发卵巢生殖干细胞的非对称分裂。胎儿卵巢生殖干细胞巢由原始生殖细胞、未提呈的 MDC 和 T 淋巴细胞组成。未定型的卵巢生殖干细胞产生于妊娠第 6 周, 先于原始生殖细胞的到达, 原始生殖细胞在第 7 周侵入卵巢生殖干细胞层。卵巢生殖干细胞只有在细胞信号如 MDC 分泌的 CD14 和 T 淋巴细胞分泌的 CD8) 和激素信号(如绒毛膜促性腺激素和雌二醇)的共同作用下才能发生非对称分裂产生次级生殖细胞, 次级生殖细胞进入卵巢皮层, 并最终分化为卵母细胞。被 MDC 和 T 细胞提呈的卵巢生殖干细胞数量决定生殖细胞的数量。(3) 免疫系统相关细胞也触发卵巢生殖干细胞的对称分裂并启动卵泡的生长, 免疫系统的衰退导致卵泡更新的停止。当初级 CD14⁺ MDC 和 T 淋巴细胞在一些卵巢表面上皮中扩展, 触发生殖细胞的对称分裂; 免疫系统的功能在 35~40 岁左右明显下降, 与此同时, 卵泡更新停止。

3 卵巢干细胞巢的衰老对卵巢生殖衰老的影响

卵巢衰老是一个多因素相互作用、逐渐累积的复杂的生理过程, 其本质是卵巢内卵泡数量的减少和质量的降低, 表现为

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81671455)。 作者简介: 叶海峰(1991—), 在读硕士, 主要从事卵巢功能调控研究。 △ 通信作者, E-mail: yuehuizheng@163.com。

生殖功能的丧失和内分泌功能的降低^[21-22]。女性卵巢衰老的速度要明显快于机体其他器官,不仅影响生殖健康,并可引发严重的围绝经期症状和诸多老年性疾病^[23],如心血管疾病、癌症、骨质疏松、老年性痴呆、肥胖等。

以往的观点认为机体和组织器官的衰老是由于干细胞的衰老所致^[24-25],然而近年来,一些学者指出可能与干细胞巢的衰老更为紧密^[26-27]。在衰老个体中,尽管存在干细胞,但因为干细胞巢的不合格会导致各系统的失调^[28]。随着年龄的增长,卵巢功能并不因为卵巢生殖干细胞的活动而维持^[29]。NI-KURA 和其团队发现减数分裂特异性标志物 Stra8 和 Dazl 在无排卵功能老年雌性小鼠卵巢中高度表达^[30],还有学者在老年鼠、不孕鼠和卵巢早衰鼠的卵巢中均可分离出卵巢生殖干细胞^[31]。这些都说明卵巢功能与卵巢干细胞的存在与否没有直接联系。此外,把老年小鼠卵巢组织移植进年轻小鼠卵巢中,年轻小鼠中会有表达绿色荧光蛋白(GFP)阳性的原始卵泡形成;但把年轻小鼠卵巢组织移植到老年小鼠卵巢中,则会使年轻小鼠组织中的未成熟卵泡数目减少^[32]。这进一步说明卵巢功能的衰老减退主要是由于卵巢生殖干细胞巢的衰老,而非卵巢生殖干细胞自身的衰老。

4 导致卵巢干细胞巢衰老的相关因素

卵巢生殖干细胞属于成体干细胞,目前多数学者认为引起成体干细胞衰老的机制有内源性机制和外源性微环境两个方面,主要包括 DNA 损伤、端粒缩短、活性氧水平升高、表观遗传修饰、细胞极性改变、代谢及微环境等方面^[33-34],其中外源性微环境的衰老在引起和加速卵巢生殖衰老中起重要的作用。而干细胞巢由血管间分隔室组成,血管间分隔室把干细胞与免疫系统、循环系统连接起来了^[35]。因此免疫系统和循环系统的功能改变可能会对卵巢干细胞巢的衰老产生影响。

对于循环系统,JOHNSON 等^[36]提出成年小鼠骨髓及外周血中存在一种干细胞,可对雌性哺乳动物的卵泡池进行补充。但学者们纷纷提出质疑,EGGAN 等^[37]通过循环系统相连的小鼠研究,并没有发现卵细胞嵌合的现象。此外,对模拟放疗造模的小鼠进行骨髓移植,移植后的小鼠也并不能产生卵细胞。因此 EGGAN 等^[37]的理论推翻了 JOHNSON 等提出的理论。LEE 等^[38]指出骨髓移植后对模拟放疗造模处理而长期不孕的小鼠的生殖功能有拯救作用,但其后代均来源于受体小鼠生殖系。之后又有学者指出骨髓移植对化疗药物引起的卵巢功能损伤具有修复作用^[39-40]。近年来,有学者研究发现卵巢干细胞总是伴随着非常小的胚胎干细胞存在于成年哺乳动物卵巢内^[41-42],而且人类非常小的胚胎干细胞在年轻、中年和老年人的正常外周血中均存在^[43]。VIRANTKLUN 等^[44]经研究指出 VSELs 与生发血统和造血之间存在潜在联系。VAN 等^[45]发现“同伴”血细胞对于卵巢生殖干细胞巢的形成和稳态是必不可少的。由此可以看出循环系统对于卵巢功能的提升至关重要。

免疫系统与卵巢功能的关系在很早就已被发现,但其对卵巢生殖干细胞巢影响未引起研究者的重视。SAKAKVRA 等^[46]摘除 2~4 d 的新生小鼠胸腺后发现该类小鼠体内出现卵巢发育不全的现象;RUSSELL 等^[47]用正常雌鼠的胸腺细胞可使小鼠体内经环磷酸胺和 X 射线诱导的超排卵现象得到抑制;1979 年,BUKOVSKY 等^[48]首先提出免疫系统在调节卵巢功能中发挥重要作用。近年来,有学者发现给予新生裸鼠肌肉

注射胸腺素,该类小鼠发育到成年期时血清中的卵泡生长素和黄体生成素可维持稳定水平,并且使裸鼠卵巢发育不全现象的发生得到抑制^[49];此外,研究者还发现,随着年龄的增长,机体免疫系统不可避免的发生退化,这种退化首先表现为胸腺功能受损,其次就是卵巢功能的衰退。这些研究结果证明,机体免疫系统与卵巢功能之间存在着密切联系,但免疫系统的衰老使卵巢生殖干细胞巢发生了哪些变化及其具体的机制目前还有待于进一步研究。

5 调控卵巢干细胞巢对生殖衰老的临床意义

对于卵巢早衰和围绝经期患者,可以通过饮食、运动、保健品等提升自身的免疫功能和改善循环系统功能,从而间接为正在衰老的卵巢提供了一个适宜的微环境,使得卵巢干细胞可以继续保持活性,继续填补卵泡池,延缓了女性生殖衰老,也进而改善了伴随卵巢衰老带来的围绝经期症状和诸多的老年性疾病。

对于成年女性,癌症治疗后导致的不育可先在卵细胞库冻存卵细胞,在通过辅助生殖技术补救。然而这种方法对于青春期的患者不适用,因为卵细胞发生还未开始。对于这些患者,在治疗前,可以切除部分卵巢组织,然后消化为组织悬液或单个细胞悬液冻存起来。当需要时再把之前冻存的悬液移植到残留的卵巢中,当进入青春期后便可又可恢复卵巢功能。

6 总结与展望

衰老与干细胞衰老密切相关。在卵巢衰老中,卵巢干细胞巢的衰老和退化被认为是导致卵巢生殖功能衰退的主要因素,而非卵巢生殖干细胞本身的衰老。免疫系统和循环系统对卵巢干细胞巢的衰老有至关重要的作用,但其具体机制还需进一步研究。当前,环境污染、化学残留、职业暴露、生活压力以及医疗风险等因素对女性卵巢功能造成的损害,使不孕症及卵巢功能早衰已成为影响人类繁衍与女性身心健康的主要疾病。据统计,目前全球 8 000 万~1.1 亿不孕症患者中,约 40% 女性与卵巢功能衰退有关,约 1% 而未及 40 岁的妇女因罹患卵巢早衰而提前绝经;另一方面,由于人类平均寿命延长以及二胎政策的放开,受生理性卵巢衰老所困的高龄女性对于提高生活质量以及延长生殖寿命的需求日益强烈。因此,探讨卵巢生殖衰老发生的机理并通过提高免疫力从而间接延缓卵巢衰老过程的发生具有重要意义及广泛前景。

参考文献

- [1] MOORE K A, LEMISCHKA I R. Stem cells and their niches[J]. Science, 2006, 311(5769): 1880-1885.
- [2] SUGIMURA R. Bioengineering hematopoietic stem cell niche toward regenerative medicine[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2016, 99(Pt B): 212-220.
- [3] HAYAKAWA Y, ARIYAMA H, STANCIKOVA J, et al. Mist1 expressing gastric stem cells maintain the normal and neoplastic gastric epithelium and are supported by a perivascular stem cell niche[J]. Cancer Cell, 2015, 28(6): 800-814.
- [4] 文敏, 贾刚, 王康宁, 等. 肠道干细胞及其干细胞巢[J]. 中国细胞生物学学报, 2015, 37(11): 1546-1553.
- [5] PEARL R, FAIRCHILD T. Studies on the physiology of reproduction in the domestic and body weight[J]. Am J

- Epidemiol, 1921, 1(3): 253-277.
- [6] ZUCKERMAN S. The number of oocytes in the mature ovary[J]. Recent Prog Horm Res, 1951, 6: 63-108.
- [7] JOHNSON J, CANNING J, KANEKO T, et al. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary[J]. Nature, 2004, 428(6979): 145.
- [8] ZHANG H, ZHENG W, SHEN Y, et al. Experimental evidence showing that no mitotically active female germline progenitors exist in postnatal mouse ovaries[J]. PNAS, 2012, 109(31): 12580-5.
- [9] YUAN J, ZHANG D, WANG L, et al. No evidence for neo-oogenesis may link to ovarian senescence in adult monkey[J]. Stem Cells, 2013, 31(11): 2538-2550.
- [10] ZOU K, YUAN Z, YANG Z, et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(5): 631.
- [11] WHITE Y A R, WOODS D C, TAKAI Y, et al. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women[J]. Nat Med, 2012, 18(3): 413-421.
- [12] WOODS D C, WHITE Y A R, TILLY J L. Purification of oogonial stem cells from adult mouse and human ovaries: an assessment of the literature and a view toward the future[J]. Reprod Sci, 2013, 20(1): 7-15.
- [13] BUKOVSKY A. Cell commitment by asymmetric division and immune system involvement[J]. Prog Mol Subcell Biol, 2007, 45: 179-204.
- [14] SCHOFIELD R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell[J]. Blood Cells, 1978, 4(1-2): 7.
- [15] FUCHS E, TUMBAR T, GUASCH G. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche[J]. Cell, 2004, 116(6): 769.
- [16] LIN H. The stem-cell niche theory: lessons from flies[J]. Nat Rev Genet, 2002, 3(12): 931.
- [17] BUKOVSKY A. Ovarian stem cell niche and follicular renewal in mammals[J]. Anat Rec, 2011, 294(8): 1284.
- [18] BUKOVSKY A, TREBICHAUSKY I, PRESL J, et al. Submicroscopic evidence of lymphoid cells within the granulosa of the rat atretic follicle[J]. IRCS Med Sci, 1978, 6: 80.
- [19] BUKOVSKY A, CAUDLE M R, VIRANT-KLUN I, et al. Immune physiology and oogenesis in fetal and adult humans, ovarian infertility, and totipotency of adult ovarian stem cells[J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2009, 87(1): 64-89.
- [20] BUKOVSKY A, CAUDLE M R. Immunoregulation of follicular renewal, selection, POF, and menopause in vivo, vs. neo-oogenesis in vitro, POF and ovarian infertility treatment, and a clinical trial[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2012, 10(1): 97.
- [21] TUROLA E, PETTA S, VANNI E, et al. Ovarian senescence increases liver fibrosis in humans and zebrafish with steatosis[J]. Dis Model Mech, 2015, 8(9): 1037.
- [22] VET A D, LAVEN J S E, JONG F H D, et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging[J]. Fertil Steril, 2002, 77(2): 357-362.
- [23] VAN R, POP V J, WILLIAMS G R. Low bone mineral density is related to high physiological levels of free thyroxine in peri-menopausal women[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(3): 461-468.
- [24] SIGNER R A J, MORRISON S J. Mechanisms that regulate stem cell aging and life span[J]. Cell Stem Cell, 2013, 12(2): 152.
- [25] NURKOVIC J S, VOLAREVIC V, LAKO M, et al. Aging of stem and progenitor cells: mechanisms, impact on the therapeutic potential and rejuvenation[J]. Rejuvenation Res, 2016, 19(1): 3-12.
- [26] MENDELSON A, FRENETTE P S. Hematopoietic stem cell niche maintenance during homeostasis and regeneration[J]. Nat Med, 2014, 20(8): 833.
- [27] DECAROLIS N A, KIRBY E D, WYSS-CORAY T, et al. The role of the microenvironmental niche in declining stem-cell functions associated with biological aging[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(12): a025874.
- [28] RYU B Y, ORWIG K E, OATLEY J M, et al. Effects of aging and niche microenvironment on spermatogonial stem cell self-renewal[J]. Stem Cells, 2006, 24: 1505-1511.
- [29] TILLY J L, TELFER E E. Purification of germline stem cells from adult mammalian ovaries: a step closer towards control of the female biological clock? [J]. Mol Hum Reprod, 2009, 15(7): 393-398.
- [30] YUICHI N, TERUKO N, TILLY J L. Aged mouse ovaries possess rare premeiotic germ cells that can generate oocytes following transplantation into a young host environment[J]. Aging, 2009, 1(12): 971-978.
- [31] WHITE Y A R, WOODS D C, TAKAI Y, et al. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women[J]. Nat Med, 2012, 18(3): 413-421.
- [32] MASSASA E, COSTA X S, TAYLOR H S. Failure of the stem cell niche rather than loss of oocyte stem cells, in the aging ovary[J]. Aging, 2010, 2(1): 1-2.
- [33] ADAMS P D, JASPER H, RUDOLPH K L. Aging-induced stem cell mutations as drivers for disease and cancer[J]. Cell Stem Cell, 2015, 16(6): 601-612.
- [34] JASPER H, KENNEDY B K. Niche science: the aging stem cell[J]. Cell Cycle, 2012, 11(16): 2959.
- [35] MEIRELLES L D S, CAPLAN A I, NANCE B N P D. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells, 2008, 26(9): 2287-2299.
- [36] JOHNSON J, BAGLEY J, SKAZNIK-WIKIEL M, et al. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood[J]. Cell,

2005,122(2):303-315.

- [37] EGGAN K, JURGA S, GOSDEN R, et al. Ovulated oocytes in adult mice derive from non-circulating germ cells [J]. *Nature*, 2006, 441(7097):1109-1114.
- [38] LEE H J, SELESNIEMI K, NIIKURA Y, et al. Bone marrow transplantation generates immature oocytes and rescues long-term fertility in a preclinical mouse model of chemotherapy-induced premature ovarian failure [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(22):3198-3204.
- [39] GHADAMI M, EL-DEMERADASH E, ZHANG D, et al. Bone marrow transplantation restores follicular maturation and steroid hormones production in a mouse model for primary ovarian failure [J]. *Plos One*, 2012, 7(3): e32462.
- [40] 梁利霞, 晁岚, 邓晓惠, 等. 小鼠骨髓移植修复卵巢功能损伤 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(9):1534-1538.
- [41] BHARTIYA D. Ovarian stem cells are always accompanied by very small embryonic-like stem cells in adult mammalian ovary [J]. *J Ovarian Res*, 2015, 8(1):70.
- [42] GUNJAL P, BHARTIYA D, METKARI S, et al. Very small embryonic-like stem cells are the elusive mouse endometrial stem cells- a pilot study [J]. *J Ovarian Res*, 2015, 8(1):1-15.
- [43] SOVALAT H, SCROFANI M, EIDENSCHENK A, et al. Human very small embryonic-like stem cells are present in normal peripheral blood of young, middle-aged, and aged subjects [J]. *Stem Cells Int*, 2016(1):1-8.

- [44] VIRANTKLUN I. Very small embryonic-like stem cells: a potential developmental link between germinal lineage and haematopoiesis in humans [J]. *Stem Cells Dev*, 2016, 25(2):101-113.
- [45] VAN D B V, ZIMNIAK G, PAPONE L, et al. Companion blood cells control ovarian stem cell niche microenvironment and homeostasis [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(3):546-560.
- [46] SAKAKURA T, NISHIZUKA Y. Thymic control mechanism in ovarian development: reconstitution of ovarian dysgenesis in thymectomized mice by replacement with thymic and other lymphoid tissues [J]. *Endocrinology*, 1972, 90(2):431-437.
- [47] RUSSELL W R, WALPOLE A L, LABHSETWAR A P. Cyclophosphamide: induction of superovulation in rats [J]. *Nature*, 1973, 241(5385):129-130.
- [48] BUKOVSKY A, PRESL J. Ovarian function and the immune system [J]. *Medical Hypotheses*, 1979, 5(4):415-436.
- [49] GOYA R G, REGGIANI P C, VESENBECKH S M, et al. Thymulin gene therapy prevents the reduction in circulating gonadotropins induced by thymulin deficiency in mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293(1): e182-187.

(收稿日期:2017-06-18 修回日期:2017-08-26)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.02.043

抗肿瘤药物所致神经毒性防治的研究进展*

董超综述, 罗春香, 杨润祥 审校[△]

(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院内二科, 昆明 650118)

[关键词] 抗肿瘤药; 药物治疗; 神经毒性

[中图分类号] R730.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)02-0268-05

化学药物治疗是抗肿瘤治疗的主要手段之一, 在取得疗效的同时会引起治疗相关的神经系统的毒副作用。化疗药物引起的神经毒性主要包括中枢神经系统毒性、外周神经系统毒性和感受器毒性 3 个方面, 其中 CIPN(chemotherapy induced peripheral neurotoxicity, CIPN)是临床常见的剂量限制性不良反应, 发病率为 30%~40%^[1]。引起 CIPN 常见的化疗药物有紫杉醇类、铂类、长春碱类、沙利度胺、硼替咪唑等。CIPN 的发生与化疗药物的类型、累积化疗剂量及患者个人因素等相关, 其可长期持续存在, 不同程度地影响患者生活质量和精神心理, 进而还会影响患者对化疗的耐受性, 演变成严重、持久的甚至终身残疾的不良事件, 因此需要引起高度重视。

抗肿瘤化疗药物引起的 CIPN 呈药物剂量依赖性, 多以感觉神经受累为主, 表现为双侧、远端、对称性的感觉障碍, 感觉丧失、迟钝麻木和神经性刺痛, 腱反射消失, 呈现“袜子和手套”样分布, 通常从足部开始对称发展, 但也可能同时出现在双手和双足, 有时会与手足综合征(肢端红斑)混淆。CIPN 的致病机制尚不明确, 不同药物因发病机制不同而具有相应的临床特征。多项研究结果显示诱发神经毒性的靶点为背根神经节(dorsal root ganglia, DRG), 因其缺乏有效的血-神经屏障保护, 更容易受到神经毒性的损害。除了 DRG 外, 卫星细胞、施旺氏细胞、脊髓神经元和神经胶质细胞也是神经毒性的作用靶

* 基金项目: 云南省科技厅联合面上项目(2014FB060); 云南省教育科学十二五规划课题(BC15004); 昆明医科大学教研教改项目(2015-JY-Y-59); 云南省卫生和计划生育委员会医学后备人才培养项目(H-201609)。 作者简介: 董超(1979-), 副主任医师, 博士, 主要从事肿瘤内科研究。 [△] 通信作者, E-mail: 13888876721@163.com。