

肢体运动训练对多发性骨髓瘤化疗致周围神经病变患者的影响

仲伟莹¹, 汤芳², 徐岚¹, 于梅梅², 何娜², 谷苏梅², 张梦姣², 朱霞明²,
陆茵², 卫峰², 毛燕琴², 王洪霞³, 翟英颖²

摘要:目的 探讨基于周围神经病变的运动模式(Exercise for Peripheral Neuropathy, EPN)改良版肢体运动训练对多发性骨髓瘤化疗致周围神经病变患者生活质量及周围神经病变的改善效果。方法 将多发性骨髓瘤化疗致周围神经病变患者 61 例按随机数字表法分为对照组和干预组。对照组进行常规基础运动训练, 干预组进行 EPN 改良版肢体运动训练, 持续 4 周。干预前后对两组生活质量、神经病变严重程度进行比较。结果 共 59 例患者(干预组 31 例, 对照组 28 例)完成研究。干预后, 干预组生活质量得分(107.23±12.21)分, 周围神经病变严重程度得分[7.00(7.00, 9.00)]分, 对照组分别为(95.04±15.11)分、[9.00(9.00, 10.00)]分, 两组比较, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论 基于 EPN 改良版肢体运动训练能提高多发性骨髓瘤化疗致周围神经病变患者生活质量, 有效改善其周围神经病变情况, 且简便易行, 安全有效。

关键词: 多发性骨髓瘤; 化疗; 周围神经病变; 运动干预; 四肢运动训练; 生活质量

中图分类号: R473.5; G808.12 **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2024.02.101

Effect of limb movement training in multiple myeloma patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy

Zhong Weiyang, Tang Fang, Xu Lan, Yu Meimei, He Na, Gu Sumei, Zhang Mengjiao, Zhu Xiaming, Lu Yin, Wei Feng, Mao Yanqin, Wang Hongxia, Zhai Yingying.
Nursing Department, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of modified limb movement training based on exercise for peripheral neuropathy (EPN) on quality of life and peripheral neuropathy in multiple myeloma patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Methods** A total of 61 multiple myeloma patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy were divided into a control group and an intervention group by using a random number table. The control group received routine basic exercise training, while the intervention group received modified limb movement training based on EPN for 4 weeks. Quality of life and severity of peripheral neuropathy were compared between the two groups before and after the intervention. **Results** Totally 59 patients (31 in the intervention group and 28 in the control group) completed the study. After the intervention, the scores of quality of life and severity of peripheral neuropathy in the intervention group were (107.23±12.21) points and [7.00(7.00, 9.00)] points, which were (95.04±15.11) points and [9.00(9.00, 10.00)] points in the control group, there were statistically significant differences in the above scores between the two groups (both $P < 0.05$). **Conclusion** The modified limb movement training based on EPN can increase the quality of life in multiple myeloma patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy, effectively improve their peripheral neuropathy, and it is simple, safe and effective.

Keywords: multiple myeloma; chemotherapy; peripheral neuropathy; exercise intervention; limb movement training; quality of life

多发性骨髓瘤是一种无法治愈的血液恶性肿瘤^[1], 目前临床常用的治疗手段仍以化疗为主, 化疗诱导所致的周围神经病变(Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy, CIPN)在癌症治疗过程中的发生率为 30%~70%^[2-3], CIPN 的主要症状包括麻木、手脚刺痛和疼痛, 这些症状以“袜子和手套”的渐进形式影响上

肢、下肢以及口腔和面部^[4], 其主要影响包括治疗效果下降、肢体功能障碍和生活质量下降^[5]。多发性骨髓瘤患者由于疾病特征需要频繁接受化疗, 会加重 CIPN 症状^[6], 导致患者运动功能受限严重^[7]。运动干预被证实可以有效改善多发性骨髓瘤 CIPN 患者生活质量, 缓解疲乏及化疗特异性副作用^[8]。由于缺乏对运动干预益处的了解及认识, 以及对安全运动干预相关知识的缺失, 尽管 65% 的患者渴望进行运动干预, 但多发性骨髓瘤患者进行安全运动的需求尚未得到满足^[9]。基于周围神经病变的运动模式(Exercise for Peripheral Neuropathy, EPN)是国外学者提出的一种下肢运动训

作者单位: 苏州大学附属第一医院 1. 护理部 2. 血液内科 3. 神经内科(江苏 苏州, 215006)

仲伟莹: 女, 硕士在读, 护师, zhong1370169640@163.com

通信作者: 汤芳, tangfang@suda.edu.cn

收稿: 2023-08-15; 修回: 2023-10-19

练模式^[10],目前主要应用于糖尿病周围神经病变患者中,可以改善肢体平衡能力^[11]。本研究对多发性骨髓瘤 CIPN 患者实施 EPN 改良版肢体运动训练,效果较好,介绍如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022 年 6 月至 2023 年 5 月,采用便利抽样法,选取苏州大学附属第一医院血液病房收治的多发性骨髓瘤 CIPN 患者为研究对象。纳入标准:①符合血液病诊断与疗效标准中多发性骨髓瘤的相关诊疗标准^[12];②符合药物毒性判定标准中的 PN 分级 1

级及以上标准^[13];③年龄≥18 岁;④有基础行动能力;⑤知晓病情,充分了解研究项目。排除标准:①化疗前有糖尿病神经病变或其他神经病变史;②并存有其他恶性肿瘤;③伴有重要脏器功能异常;④既往有精神疾病史;⑤认知沟通能力受限。脱落标准:①中断治疗、死亡或其他原因导致的失访;②运动训练的完成率低于 80%。按随机数字表法将入选的 61 例患者分为干预组($n=31$)和对照组($n=30$),对照组有 2 例患者因治疗中断失访。共有 59 例患者(干预组 31 例,对照组 28 例)完成研究。两组一般资料比较,见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	文化程度(例)			婚姻状况(例)		居住地(例)		医疗费用支付方式(例)		
		男	女		小学及以下	初中及高中	本科及以上	未婚	已婚	城镇	农村	职工医保	居民医保	自费
对照组	28	18	10	55.43±9.62	5	20	3	1	27	16	12	13	15	0
干预组	31	16	15	57.42±10.04	12	16	3	1	30	16	15	17	12	2
统计量		$\chi^2=0.968$		$t=0.776$	$Z=1.483$					$\chi^2=0.181$		$\chi^2=2.721$		
P		0.325		0.441	0.138			1.000		0.670		0.147		

组别	例数	家庭人均月收入(例)			慢性疾病 史(例)	营养药物 使用(例)	镇痛药物 使用(例)	化疗周期(例)		
		<3 000 元	3 000~<5 000 元	≥5 000 元				第 2 疗程	第 3 疗程	第 4 疗程
对照组	28	8	13	7	12	22	1	17	11	0
干预组	31	16	7	8	14	24	3	20	9	2
统计量		$Z=1.175$			$\chi^2=0.032$	$\chi^2=0.011$		$Z=0.099$		
P		0.240			0.859	0.915	0.614	0.921		

1.2 干预方法

对照组住院期间按常规进行护理,密切观察患者病情变化,讲解多发性骨髓瘤疾病及治疗相关知识,遵医嘱指导患者用药,协助患者日常生活活动,如进食、穿衣、洗漱、大小便等。加强基础运动训练,主要包括屈指运动、屈臂运动、转膝运动、快走运动,每个动作重复 50~100 次。指导患者观看运动训练的相关视频,根据视频中指导的动作进行关节活动度锻炼。干预组在对照组基础上实施 EPN 改良版肢体运动训练,具体方法如下。

1.2.1 开具运动处方 ①运动频率及时间:每天晨间、午间各 1 次;每个动作 10~20 次,每个动作之间停顿 10~30 s,每个动作持续 2~3 min,每次运动时间 20~60 min,每日 2 次,每周 5 d,连续训练 4 周。②运动场所:有墙面、扶手等保护设施的室内。③运动项目:EPN 改良版肢体运动训练。每次运动前热身训练 10 min,运动结束后放松训练 10 min,完成简单的伸展和拉伸动作。

1.2.2 EPN 改良版肢体运动训练的实施 针对多发性骨髓瘤患者特点及易学性、可行性、高依从性 3 个角度,参考相关文献^[11]对 EPN 进行改良,具体包括以 EPN 为基础的下肢运动训练和手指关节抗阻训练。下肢运动训练包括:膝关节肌腱拉伸、膝关节旋转、坐骨神经伸展运动、腿部肌肉伸展运动、踝关节背伸及跖屈、足踝翻转运动、足踝反转运动、大足趾特殊运动(足掌着地,大足趾向上抬起)、足趾交替运动、足趾弯曲运动、靠墙的深蹲动作和单腿站立动作。手指关节

抗阻训练使用 Prohands 握力器(Prohands 生产,型号 GRIP master-5 磅)进行双手的弯曲伸展、指端按压,包括大拇指压力练习、手指练习、综合压力练习、抓力练习、指尖压力练习、平掌练习、腕弯曲练习。以上运动方法由 2 名研究者(第 4、5 作者)录制成视频供患者训练用。患者入组后,由课题组专人在病房对患者进行规范化运动训练培训,指导患者在保证自身安全的情况下规范运动训练动作,并掌握运动训练的相关要求。出院后课题组专人利用微信平台对患者进行在线提醒和监督,提醒患者坚持完成运动训练,每日及时记录运动频率及持续时间,每周进行总结,并通过微信平台将总结反馈给患者,同时与患者分析其运动训练完成的规范性及改进策略,根据患者身体情况调整运动训练计划。

1.3 伦理原则 该研究通过医院伦理审查委员会审查[(2022)伦研批第 067 号]。患者均自愿参加本研究,已全部签署知情同意书,研究结束后,所有患者可得到基于周围神经病变为主导的运动模式改良版运动训练指导及训练辅助用具,如 Prohands 握力器等,并获得《多发性骨髓瘤居家治疗手册》赠书。

1.4 评价方法 由研究团队的 4 名成员于干预前及干预后 4 周评估患者生活质量、周围神经病变严重程度,采用面对面测量或电话回访的方式。①生活质量。采用癌症治疗功能评价-多发性骨髓瘤患者生活质量测定量表(Functional Assessment of Cancer Therapy-Multiple Myeloma, FACT-MM)^[14]评估。量表由癌症患者生命质量测定量表共性模块(Func-

tional Assessment of Cancer Therapy Generic Scale, FACT-G) 和多发性骨髓瘤特异模块构成, 包含 5 个维度共 41 个条目。其中 FACT-G 分为生理状况 (7 个条目)、社会/家庭状况 (7 个条目)、情感状况 (6 个条目)、功能状况 (7 个条目) 4 个维度共 27 个条目, 多发性骨髓瘤特异模块包括 14 个条目作为附加关注条目, 均采用 Likert 5 级评分法, “一点也不、有一点、有些、相当、非常” 依次赋 0~4 分。FACT-MM 总分 0~164 分, 评分越高, 则生活质量越好。中文版量表各维度重测信度均 > 0.85, 各维度 Cronbach's α 均 > 0.80, 说明该量表具有良好信度^[15]。②周围神经病变严重程度。采用总神经病学评分临床版量表^[16]评估患者周围神经病变严重程度。量表分为感觉神经、运

动神经、自主神经 3 个维度共 7 个条目, 包括感觉症状、针刺感觉、震动感觉、深部腱反射、运动症状、肌力、自主神经症状, 均采用 Likert 5 级评分法, 依照神经病变严重程度依次赋 0~4 分, 总分 0~28 分, 评分越高表明周围神经病变程度越严重。

1.5 统计学方法 使用 SPSS26.0 软件进行统计分析。服从正态分布的连续变量以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 不服从正态分布的连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 分类变量以频数表示, 组间比较采用独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验、秩和检验或 Fisher 精确概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组干预前后生活质量得分比较 见表 2。

表 2 两组干预前后生活质量得分比较 $\bar{x} \pm s / M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	生理状况		社会/家庭状况		情感状况	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	28	16.00(13.25,18.00)	16.86±3.71	16.00(12.25,25.00)	16.50(13.25,25.25)	12.50(11.00,14.75)	13.57±2.99
干预组	31	16.00(12.00,19.00)	19.06±4.08	18.00(14.00,26.00)	20.00(17.00,27.00)	12.00(11.00,14.00)	16.77±2.35
t/Z		0.382	2.166	1.003	2.338	0.552	4.601
P		0.703	0.035	0.316	0.019	0.581	<0.001

组别	例数	功能状况		特异模块		FACT-MM 总分	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
对照组	28	18.00(13.00,25.00)	19.00(15.00,26.50)	25.00(22.00,30.75)	26.64±6.43	93.50(78.50,101.75)	95.04±15.11
干预组	31	20.00(15.00,28.00)	24.00(18.00,28.00)	24.00(20.00,30.00)	27.10±5.87	95.00(90.00,98.00)	107.23±12.21
t/Z		0.994	1.892	0.722	0.284	0.144	3.423
P		0.320	0.059	0.470	0.778	0.885	0.001

2.2 两组干预前后周围神经病变程度评分比较 见表 3。

表 3 两组干预前后周围神经病变程度评分比较 $M(P_{25}, P_{75})$ 分

组别	例数	干预前	干预后
对照组	28	7.00(7.00,8.00)	9.00(9.00,10.00)
干预组	31	7.00(7.00,8.00)	7.00(7.00,9.00)
Z		-0.215	-4.747
P		0.830	<0.001

3 讨论

3.1 肢体运动训练能提升多发性骨髓瘤 CIPN 患者生活质量 加拿大物理治疗学会发布的临床实践指南提出: 在多发性骨髓瘤患者治疗的前、中、后期进行运动训练都是非常重要并为患者提供诸多益处, 治疗前期运动可以改善多发性骨髓瘤患者睡眠, 减少疲劳, 延缓肌肉萎缩, 并提升生活质量^[17]。本研究结果显示, 肢体运动训练 4 周后, 干预组生活质量总分及生理状况、社会/家庭状况、情感状况 3 个维度得分显著高于对照组 (均 $P < 0.05$), 说明 EPN 改良版肢体运动训练能有效提升多发性骨髓瘤 CIPN 患者生活质量。运动益处的体现在于患者的长期坚持, 运动依从性越好, 运动益处越大^[18]。Nadi 等^[10] 研究证实

EPN 运动模式可以提高患者运动水平, 促进患者主动完成运动。本研究考虑到多发性骨髓瘤患者因疾病因素导致身体状况下降, 难以完成复杂的训练动作, 且运动时需考虑训练安全性, 故采用 EPN 肢体运动训练, 该运动训练方式具有低成本、时间灵活及可居家的优点, 在治疗期间及疾病缓解期间, 可提高患者运动依从性。研究人员在实施过程中记录运动训练完成情况, 与患者分析其运动训练完成的规范性及改进策略, 根据患者身体情况及时调整运动训练计划, 塑造患者正确的运动认知, 避免不规范的运动训练损害患者身体, 进而提高患者的参与度及积极性, 以有效改善生活质量。本研究结果显示, 功能状况模块及多发性骨髓瘤特异模块无改善 (均 $P > 0.05$), 可能是因为功能状况模块内含条目主要评估患者心理社会适应水平, 多发性骨髓瘤患者中老年人群众多发, 患者社会角色早已退化, 仅需担任固定的家庭角色, 故心理社会适应水平较为稳定, 功能状况模块得分无明显改善; 多发性骨髓瘤特异模块内含条目主要针对多发性骨髓瘤最为相关的生活质量问题^[14], 而多发性骨髓瘤具有临床症状多、并发症复杂、治疗周期长且无法治愈等疾病特征, 患者对多发性骨髓瘤有较强的疾病恐惧, 且患者角色不断强化, 故特异模块得分无明显差异。

3.2 肢体运动训练能改善多发性骨髓瘤 CIPN 患者周围神经病变症状 多发性骨髓瘤患者治疗周期较长,随着多发性骨髓瘤治疗方案推进,治疗持续时间及药物累积剂量会使患者 CIPN 相关症状逐渐严重^[5,19]。本研究结果显示,肢体运动训练 4 周后,干预组总体神经病学评分显著低于对照组($P < 0.05$)。相关研究结果显示,EPN 肢体运动可改善患者疼痛及刺痛感觉^[10]。查荣苹等^[20]研究结果显示,多模式运动干预有利于缓解 CIPN 症状及影响,说明肢体运动训练能有效改善多发性骨髓瘤 CIPN 患者周围神经病变的相关症状。肢体运动训练奏效的可能作用机制:运动对神经系统具有抗炎作用,通过降低促炎细胞因子,使脑源性神经营养因子和神经胶质细胞活化正常化,从而减轻神经系统症状;肢体运动训练通过关节的主动运动,促进轴浆流动来延长神经,恢复活动能力及减少神经水肿;肢体运动训练进行感觉运动训练,旨在通过协调和平衡来对神经肌肉系统进行改善,增加周围神经的血供,减少原发性髓鞘变性,降低周围神经的高兴奋性,恢复轴突电压门控钠离子通道,改善急性神经毒性^[21],缓解相关症状。

4 结论

对多发性骨髓瘤 CIPN 患者进行肢体运动训练,不仅能改善其周围神经病变情况,还能有效提高其生活质量。但目前尚缺乏最佳运动强度、持续时间和频率以及治疗性运动干预动作的相关指南指导临床运动干预的实施。本研究采用总体神经病学评分临床版评估患者周围神经病变情况,可能存在一定的主观性,今后可采用更为客观的评估方式进行评估,如神经肌电图、电导分析仪等。本研究干预时间较短,对周围神经病变改善的远期影响未知,应进行纵向研究,观测肢体运动对周围神经病变的远期影响。

参考文献:

[1] Bao E, Zhou Y, He S, et al. RING box protein-1(RBX1), a key component of SCF E3 ligase, induced multiple myeloma cell drug-resistance though suppressing p27[J]. *Cancer Biol Ther*, 2023, 24(1):2231670.

[2] Mantyh P W. Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(10):797-809.

[3] Cavaletti G, Jann S, Pace A, et al. Multi-center assessment of the Total Neuropathy Score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2006, 11(2):135-141.

[4] Shaheen N A, Alqahtani M, Alawbthani S, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among multiple myeloma patients:a single-center experience[J]. *Indian J Palliat Care*, 2020, 26(4):506-511.

[5] Battaglini E, Goldstein D, Park S. Determining the impact of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a survey of cancer survivors[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 Suppl):e24080.

[6] Bertolotti P, Pierre A, Rome S, et al. Evidence-based guidelines for preventing and managing side effects of multiple myeloma[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2017, 33(3):332-347.

[7] Joshy G, Thandraven J, Koczwara B, et al. Disability, psychological distress and quality of life in relation to cancer diagnosis and cancer type:population-based Australian study of 22,505 cancer survivors and 244,000 people without cancer[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1):372.

[8] Servadio M, Cottone F, Sommer K, et al. Physical activity and health-related quality of life in multiple myeloma survivors:the PROFILES registry[J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2020, 10(4):e35.

[9] Lecat C S Y, Mccourt O, Land J, et al. Multiple myeloma and physical activity[J]. *BMC Res Notes*, 2021, 14(1):171.

[10] Nadi M, Bambaiechi E, Marandi S M. Comparison of the effect of two therapeutic exercises on the inflammatory and physiological conditions and complications of diabetic neuropathy in female patients[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12:1493-1501.

[11] 罗琴,李彦,李娟,等.不同运动干预方式对女性糖尿病周围神经病变患者的疗效[J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32(4):608-613.

[12] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(5):480-487.

[13] 中国医师协会血液科医师分会多发性骨髓瘤专业委员会.多发性骨髓瘤周围神经病变诊疗中国专家共识(2015年)[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(9):821-824.

[14] Wagner L I, Robinson D, Weiss M, et al. Content development for the functional assessment of cancer therapy-multiple myeloma (FACT-MM): use of qualitative and quantitative methods for scale construction[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2012, 43(6):1094-1104.

[15] 李垚虹.多发性骨髓瘤患者诱导化疗期症状群及其生活质量的调查研究[D].苏州:苏州大学,2021.

[16] 陈绿云,殷佳慧,杨岚寓,等. SUDOSCAN 检测快速有效评估砵替佐米致周围神经病变[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(8):398-402.

[17] Jeevanatham Z, Rajendran V, McGillis Z, et al. Mobilization and exercise intervention for patients with multiple myeloma:clinical practice guidelines endorsed by the Canadian Physiotherapy Association[J]. *Physical Therapy*, 2021, 101(1):pzaal80.

[18] 刘忆冰,丁梅梅,王晓宇,等.基于 ADOPT 模式的运动干预在血液透析患者中的应用[J]. *护理学杂志*, 2023, 38(13):78-82,88.

[19] 朱慧,李春蕊.多发性骨髓瘤的免疫治疗进展[J]. *医药导报*, 2018, 37(10):1160-1165.

[20] 查荣苹,刘淑华,曾梦婷,等.化疗诱导的周围神经病患者多模式运动干预[J]. *护理学杂志*, 2023, 38(2):25-30.

[21] Nunez D A A S, Cavero-Redondo I, Torres-Costoso A, et al. Effects of exercise interventions to reduce chemotherapy-induced peripheral neuropathy severity: a meta-analysis[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2023, 33(7):1040-1053.