doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240601
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240601
China Journal of General Surgery, 2025, 34(11):2462-2468.

·文献综述·

维生素D缺乏与乳腺癌化疗致周围神经病变的相关性研究进展

钞时佳[1]，陆光远[2]，甘榜佳[1]，欧克儒[1]，唐劲涛[1]，左垭楠[1]，张琴琴[2]

（1.桂林医科大学，广西 桂林 541001；2. 广西壮族自治区南溪山医院 甲乳外科，广西 桂林 541002）

摘　要　化疗是乳腺癌综合治疗中的重要组成部分，足量、按时完成化疗对改善患者预后具有关键意义。然而，化疗相关不良反应，尤其是化疗致周围神经病变（CIPN），可严重损害患者生活质量，甚至影响治疗依从性，目前尚缺乏公认有效的防治手段。近年来研究发现，维生素D缺乏可能是乳腺癌患者发生CIPN的重要危险因素。多项基础及临床研究提示，维生素D通过参与神经髓鞘形成、轴突修复、炎症调控及抗氧化应激等过程，在CIPN的发生发展中发挥潜在保护作用，补充维生素D有望降低CIPN发生风险并缓解症状。本文对乳腺癌CIPN的发病机制及维生素D缺乏与CIPN之间的相关性研究进展进行综述，并对维生素D补充的潜在临床价值与未来研究方向进行展望，以期为乳腺癌CIPN的预防与干预提供新的思路。

关键词　乳腺肿瘤；维生素D缺乏；周围神经系统疾病；化疗反应；综述
中图分类号：R737.9

Research advances on the association of vitamin D deficiency with chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer

CHAO Shijia[1], LU Guangyuan[2], GAN Bangjia[1], OU Keru[1], TANG Jintao[1], ZUO Yanan[1], ZHANG Qinqin[2]

(1. Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 2. Department of Thyroid and Breast Surgery, Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin, Guangxi 541002, China)

Abstract　Chemotherapy is a cornerstone of comprehensive treatment for breast cancer, and the administration of adequate doses on schedule is crucial for improving patient outcomes. However, chemotherapy-related adverse effects, particularly chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), can substantially impair quality of life and compromise treatment adherence, while effective preventive or therapeutic strategies remain limited. Growing evidence indicates that vitamin D deficiency may represent an important risk factor for the development of CIPN in breast cancer patients. Experimental and clinical studies suggest that vitamin D may exert neuroprotective effects by promoting myelination, facilitating

基金项目：广西壮族自治区医疗卫生适宜技术开发与推广应用基金资助项目（S2020068）；广西壮族自治区医疗卫生重点培育学科建设基金资助项目（桂卫医发〔2022〕17号）；广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研基金资助项目（Z-C20240195）。
收稿日期：2024-11-19；**修订日期**：2025-07-21。
作者简介：钞时佳，桂林医科大学硕士研究生，主要从事甲状腺和乳腺肿瘤基础和临床方面的研究。
通信作者：张琴琴，Email: zhangqin0904@163.com

axonal regeneration, modulating inflammatory responses, and alleviating oxidative stress, thereby potentially reducing the incidence and severity of CIPN. This review summarizes current advances in the pathophysiological mechanisms of CIPN and the association between vitamin D deficiency and CIPN in breast cancer, and discusses the potential clinical implications of vitamin D supplementation, aiming to provide new insights into the prevention and management of CIPN.

Key words Breast Neoplasms; Vitamin D Deficiency; Peripheral Nervous System Diseases; Chemotherapy Side Effects; Review

CLC number: R737.9

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，发病率占全球 11.6% [1]。乳腺癌的临床治疗方案的制定遵循个体化原则[2]，即根据不同的病理分期及分子亚型制定不同的手术、化疗、内分泌治疗、靶向治疗及放疗等方案[3-4]。其中，化疗发挥重要作用，可以减少患者乳腺癌复发、转移和死亡的发生率，但是化疗带来的不良反应也不容忽视。化疗引起的周围神经病变（chemotherapy-induced peripheral neuropathy，CIPN）是主要的不良反应之一，以麻木、疼痛、灼烧感、四肢“袜套”感等感觉异常为表现。这些症状通常可在化疗结束后很长时间仍存在[5]。化疗还可以通过影响感觉编码而引起共济失调[6]，使患者的基本劳动能力减弱或丧失，甚至无法行走，严重影响患者的生活质量，还可能会降低其对治疗的依从性[7]。目前有关乳腺癌 CIPN 的影响因素及作用机制尚未清楚，但有研究表明其可能与维生素 D 缺乏相关，补充维生素 D 对缓解 CIPN 有一定作用[7]。

1　乳腺癌CIPN概述

化疗作为乳腺癌的不可或缺的治疗方法已获得全球认可。乳腺癌患者通常使用包含铂类化合物、长春花生物碱、紫杉烷类、蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂等药物的化疗方案[8-10]，在治疗过程中可能会面临 CIPN[11]。CIPN 是一种剂量限制性副作用，通常与各种类型的化疗药物相关。其中铂类药物和紫杉烷类药物是神经毒性最强的类别[8]。不同药物导致的 CIPN 发生率各异：奥沙利铂约 50%~75%，顺铂 17%~100%，长春新碱约 35%~45%，紫杉醇约 57%~83%[12-14]。乳腺癌化疗患者 CIPN 发生率较高，这类化疗不良反应已引起国内外研究者的关注。李若琳等[15]在 401 例乳腺癌化疗患者的研究中，得出 CIPN 发生率约为 77.6%，且 70.1% 的患者出现感觉异常，11.8% 的患者出现运动异常。在赵芳等[16]收集的 305 例乳腺癌化疗患者中，发生 CIPN 共 211 例，占 69.18%。丹麦一项前瞻性研究[17]表明，44.8% 接受多西他赛辅助治疗的乳腺癌患者在开始化疗 1 年后仍存在 CIPN 症状。此外，乳腺癌患者发生 CIPN 可能与年龄、高血压史、化疗药物累积剂量、肝功能异常、化疗前贫血、输注时间>30 min、体质量指数（BMI）≥24 kg/m^2、焦虑、抑郁、睡眠时相、疲劳、缺乏陪护、运动量低、社交能力低、糖尿病史、营养风险筛查 2002（nutritional risk screening 2002，NRS 2002）、甘油三酯升高等因素相关[18-20]。相关研究发现，维生素 D 缺乏也是乳腺癌化疗患者发生 CIPN 的高危因素[7,21-22]，但目前确切有效的治疗手段仍需进一步探索。

由此可见，乳腺癌患者 CIPN 对患者的生活质量造成严重影响，寻找 CIPN 的影响因素对临床防治策略有着重要意义。

2　维生素D对周围神经系统的作用

维生素 D 是人体正常代谢所必需的维生素之一，在维持钙磷平衡、调节免疫反应以及促进细胞分化和抑制细胞增殖等众多过程中发挥着关键作用。维生素 D 与多种疾病相关，包括骨骼疾病、糖尿病、心血管疾病和多种癌症等[23]。维生素 D 缺乏与乳腺癌 CIPN 的发生风险增加相关。乳腺癌化疗方案大部分包含铂类或紫杉烷类，Jennaro 等[21]的研究报道，维生素 D 缺乏的乳腺癌患者使用紫杉醇后发生 CIPN 的风险更高。Chen 等[7]通过小鼠实验表明，维生素 D 缺乏直接导致神经毒性，并增加对紫杉醇神经毒性的敏感性。Chakraborty 等[22]发现维生素 D 缺乏及维生素 D 受体（vitamin D receptor，VDR）基因的 FokI 多态性增加

了北印度女性患乳腺癌的风险。关于维生素D在周围神经系统中的作用机制已有较多研究，这些发现为理解维生素D在乳腺癌CIPN发生中的作用提供了启示，其主要包括：促进髓鞘形成、神经元分化、少突胶质细胞增殖[24]，减少脱髓鞘，诱导轴突再生[25-26]。维生素D可改善轴突生长和感觉反应，促进电生理恢复；通过上调VDR和下调I型钙通道提供神经保护[27]；并与疼痛相关通路[神经生长因子、胶质源性神经营养因子、表皮生长因子受体和阿片受体]存在潜在相互作用[28]。VDR缺失导致髓鞘形成减少；而维生素D能增加施万细胞中髓鞘碱性蛋白的表达，从而减少脱髓鞘[29]。VDR激活在脱髓鞘模型中可增加髓鞘蛋白、减少脱髓鞘、促进轴突生长、神经干细胞分化迁移及髓鞘再生[30]，并通过减少小胶质细胞活化和巨噬细胞浸润促进此过程[31]。除神经修复作用外，维生素D还能降低血浆炎症和疼痛相关细胞因子水平，从而缓解慢性肌肉疼痛[32]。补充维生素D可增加神经细胞中神经生长因子表达并降低炎症因子[33]。此外，它还能激活抗氧化途径，提高谷胱甘肽水平，保护少突胶质细胞和神经传导通路完整性[34]。

综上，维生素D在神经系统稳态的维护及缓解神经损伤相关性疼痛具有积极作用[26]，对进一步研究维生素D治疗乳腺癌CIPN有一定指导意义。

3 维生素D与乳腺癌CIPN相关

乳腺癌患者化疗后发生CIPN的概率较高。CIPN的出现及加重使约25%的患者需要中断、延迟甚至停止化疗，而乳腺癌化疗疗效的保证，建立在给药足量按时的基础之上[21]。Chen等[7]回顾性分析发现，在1 191例乳腺癌患者中，化疗前有维生素D缺乏者为33.3%，其中17.1%出现3级及以上的感觉神经病变或运动神经病变。Grim等[35]对70例接受紫杉醇化疗的患者进行危险因素分析，发现CIPN组患者的血清维生素D水平显著低于无CIPN组。一项采用秩相关分析的研究[34]表明，较高的维生素D水平与紫杉醇诱导的神经性疼痛发生概率降低相关。病例报告[7]显示，维生素D缺乏患者在使用硼替佐米后出现CIPN，经每天补充3 000 IU维生素D及物理治疗后，神经痛症状得到改善。Zirpoli等[36]调查了1 225例接受紫杉醇治疗的乳腺癌患者，关注其诊断及治疗前和治疗6个月后的维生素及其他补充剂使用情况，发现补充多种维生素合剂可降低CIPN发生风险。

此外，研究人员[37]通过回顾性分析186例接受含85 mg/m^{2}或130 mg/m^{2}的奥沙利铂化疗方案治疗的结直肠、胃癌或胰腺癌患者，发现维生素D水平与2~3级的CIPN相关。Wang等[38]对111例接受硼替佐米和/或沙利度胺治疗至少12周的多发性骨髓瘤患者进行分析，结果显示CIPN的严重程度与较低的维生素D水平相关。

以上研究证实，维生素D缺乏患者发生CIPN的概率更高，补充维生素D可降低CIPN发生风险。但以上研究仍存在一定的设计缺陷，如病例数量少、未设置无补充剂的对照组，未设置不同维生素D补充剂剂量等。二者相关性的研究尚处于探索阶段，仍缺乏大数据支持。

4 讨论与展望

4.1 CIPN的发病机制

乳腺癌CIPN作为一种常见且严重的治疗相关并发症，鉴于其不仅显著影响患者的生活质量，更因其缺乏特效治疗方案而成为临床工作的痛点[39]，深入研究CIPN的发病机制对于开发新的预防和治疗策略十分重要。乳腺癌CIPN有急性和慢性之分。急性CIPN症状往往在给药后短时间出现，但可在几天内快速消失；慢性CIPN则是在化疗药物积累后出现，需要长时间缓解，甚至可能伴随终生。急性CIPN和慢性CIPN的发病机制有所不同。

急性CIPN的机制主要涉及离子通道功能改变、神经胶质细胞活化和转运蛋白作用。其中离子通道改变是核心：化疗药可减慢轴突Na^+通道失活、降低Na^+电流幅度[40-41]、激活Kv7通道可减少感觉神经元放电[42-43]、增强T型Ca^{2+}通道电流致神经元兴奋[44]、增加Cav3.2蛋白[45]、升高脊髓后根神经节（dorsal root ganglion，DRG）中瞬时受体电位V1、瞬时受体电位A1和瞬时受体电位阳离子通道M8的敏感度及mRNA水平从而导致周围神经痛[46]。胶质细胞活化：化疗药物激活外周胶质细胞，释放促炎因子致神经元敏化，如紫杉醇通过Toll样受体4活化小胶质/星形胶质细胞，释放促炎因子[47-48]。转运蛋白：有机阳离子转运蛋白调节铂类

在 DRG 积累，诱导急性 CIPN[40]。综上，急性 CIPN 机制涉及离子通道、胶质细胞活化及转运蛋白。

慢性 CIPN 机制更复杂，主要涉及核 DNA 损伤、线粒体损伤、氧化应激、信号通路和神经炎症。核 DNA 损伤：铂类易在缺乏血－神经屏障的 DRG 中积累（受铜转运蛋白和有机阳离子转运蛋白、多药和毒素排除蛋白 1 等转运蛋白调节），形成 DNA 加合物诱导损伤[49-50]。DRG 神经元过表达 miR-15b 等微小 RNA 亦可致痛[51-52]。线粒体损伤与氧化应激：化疗药结合线粒体 DNA，抑制转录复制，导致形态功能异常、ATP 生成减少及过量活性氧（reactive oxygen species，ROS）产生[53]。ROS 介导氧化应激，通过调控如瞬时受体电位 A1 等通道致痛和促进神经炎症[54-55]。神经炎症：化疗药增加外周免疫细胞（如 $CD4^+$/$CD8^+$ T 细胞）及炎症因子（如白介素 4），升高神经炎症标志物活化转录因子 3 水平[56]。神经损伤后，小胶质细胞释放肿瘤坏死因子和白介素 1，刺激星形胶质细胞激活释放趋化因子 C-C 基序趋化因子配体 2 和 C-C 基序趋化因子配体 3[5]通过促进突触传递来增强慢性疼痛。信号通路：caspase、MAP kinases、ERK1/2 早期激活促进 DRG 神经元凋亡[41]。紫杉醇还可激活 C5aR1 进而激活 NF-κB/P38 通路致痛[5]。中枢变化如奥沙利铂诱导丘脑/中脑导水管周围灰质 PKC-γ 上调和 γ/ε 亚型磷酸化增加来增强痛觉过敏[57]。

急、慢性 CIPN 机制虽不同，但均反映化疗药作用于神经系统后引起细胞因子/炎症介质改变导致感觉异常。因此，探究维生素 D 是否与上述关键因子或通路存在相互作用，可能为阐明其缓解乳腺癌 CIPN 的机制提供重要线索，并为 CIPN 的预防和治疗策略开发新思路。

4.2　维生素 D 补充推荐剂量

维生素 D 作为维持高等动物生命所必需的营养素[58]，其缺乏状态（25-羟基维生素 D<20 ng/mL）已被证实与乳腺癌 CIPN 风险增加相关[21]。因此，明确有效的维生素 D 补充方案，尤其是具体的推荐剂量，成为临床实践中亟待解决的问题。目前，针对乳腺癌化疗患者 CIPN 防治的维生素 D 补充剂量尚无统一标准。欧洲临床营养与代谢协会指南推荐维生素 D 缺乏患者每天补充 4 000~5 000 IU（100~125 μg），持续 2 个月，以使血清 25-羟基维生素 D 水平达到 40~60 ng/mL[59]。Pludowski 等[60]通过大规模随机对照试验证实，每天 2 000 IU（50 μg）的剂量既能有效预防又能治疗成年人的维生素 D 缺乏，同时建议根据个体情况在 800~2 000 IU（20~50 μg）范围内调整剂量，并定期监测血清水平以避免不足或过量。对于需要快速纠正缺乏状态的患者，可在治疗初期 4~12 周采用 6 000 IU/d 的高剂量方案，后续转为 800~2 000 IU/d 的维持剂量。而高风险人群如吸收不良综合征患者应在治疗 6~12 周后复查评估疗效[61]。在预防方面，Na 等[62]建议普通成人补充 600 IU/d（上限 4 000 IU），70 岁以上老年人 800 IU/d，而美国内分泌学会则推荐更高的 1 500~2 000 IU/d 剂量（成人上限 10 000 IU/d）。最新研究探索了维生素 D 在多发性骨髓瘤患者中的应用，采用 20 000 IU 负荷剂量联合 800~3 200 IU/d 维持剂量的方案可显著提升维生素 D 水平并改善神经性疼痛症状，且维生素 D_3 效果优于维生素 D_2[63]。但这些发现是否能运用在乳腺癌患者化疗前后以防治 CIPN，仍需更大规模的验证性临床研究支持。赵芳、Sánchez-Barroso 等[16,64]通过单因素及多因素分析发现年龄≥65 岁是乳腺癌 CIPN 的危险因素。随着患者年龄的增加神经系统会退化，且免疫功能下降，更易被化疗药物的损害[16]。乳腺癌患者年龄每增加 1 岁，发生 3 级神经病变的风险增加 5%[64]。值得探讨的是，不同年龄分层的乳腺癌患者对维生素 D 补充剂量的需求是否存在差异。此外，目前尚无研究比较补充维生素 D 对急性与慢性 CIPN 的疗效差异。这些均是未来潜在的研究方向。

综上所述，乳腺癌 CIPN 关系到患者给药的足量性和治疗的依从性以及治疗结束后患者长期的生活质量。发现和验证一种预测性强且易于纠正的生物标志物可以减少患者继发于 CIPN 的痛苦，最大限度地提高治疗获益[20]。维生素 D 缺乏与 CIPN 发生有相关性，化疗前补充维生素 D 可能成为预防和治疗 CIPN 发生的最经济有效的措施。目前包括欧洲内科肿瘤学会等重要的肿瘤治疗指南都把患者生活质量的评估列入肿瘤整体临床获益评估体系，因此希望更多医务工作者能够重视治疗相关性 CIPN 的发生并通过本文为大家探索 CIPN 的防治提供参考。

作者贡献声明：钞时佳负责撰写文章、文献资料收集及文章修改；陆光远负责文献资料收集及文章修改；甘榜佳和欧克儒负责文献资料收集和文字润色；唐劲涛

和左垭楠负责文字润色;张琴琴负责构思和设计综述的整体框架、文章的写作指导与对论文的修订。全体作者均阅读并同意最终的手稿。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.

[2] 郑薇, 刘强. 2023年乳腺癌临床研究进展年终盘点[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(5): 669-682. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2024.05.001.
Zheng W, Liu Q. Year-end review of clinical research progress in breast cancer in 2023[J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(5):669-682. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.001.

[3] Yuan J, Liu Y, Zhang TT, et al. Traditional Chinese medicine for breast cancer treatment: a bibliometric and visualization analysis[J]. Pharm Biol, 2024, 62(1): 499-512. doi: 10.1080/13880209.2024.2359105.

[4] 王晓敏, 彭璐珊, 王潇潇, 等. 不同HER-2表达水平乳腺癌患者新辅助化疗疗效与生存分析[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(5): 739-751. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.014.
Wang XM, Peng LS, Wang XX, et al. Analysis of the efficacy and survival outcomes of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with different HER-2 expression levels[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(5):739-751. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.014.

[5] Kacem H, Cimini A, D'Angelo M, et al. Molecular and cellular involvement in CIPN[J]. Biomedicines, 2024, 12(4): 751. doi: 10.3390/biomedicines12040751.

[6] Vincent JA, Wieczerzak KB, Gabriel HM, et al. A novel path to chronic proprioceptive disability with oxaliplatin: Distortion of sensory encoding[J]. Neurobiol Dis, 2016, 95:54-65. doi:10.1016/j.nbd.2016.07.004.

[7] Chen CS, Zirpoli G, Barlow WE, et al. Vitamin D insufficiency as a risk factor for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in SWOG S0221[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(11):1172-1180. doi: 10.6004/jnccn.2023.7062.

[8] Wu HT, Jin Y, Song JQ, et al. Effect of frozen gloves on chemotherapy-induced neurotoxicity in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1366782. doi:10.3389/fonc.2024.1366782.

[9] 胡滢, 唐鹏.《CSCO乳腺癌诊疗指南2024》更新要点解读[J]. 现代医药卫生, 2024, 40(11):1809-1813. doi:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.11.002.
Hu Y, Tang P. Interpretation on the updated points of Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO) 2024 breast cancer diagnosis and treatment guidelines[J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2024, 40(11): 1809-1813. doi: 10.3969/j. issn. 1009-5519.2024.11.002.

[10] Tay N, Laakso EL, Schweitzer D, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children and adolescent cancer patients[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 1015746. doi: 10.3389/fmolb.2022.1015746.

[11] Mi Y, Chen Y, Li J, et al. Effects of Swanson theory-based auricular acupressure on chemotherapy-induced peripheral neuropathy, and broader health-related outcomes in patients with breast cancer: a randomized controlled trial[J]. Asia Pac J Oncol Nurs, 2025, 12: 100729. doi:10.1016/j.apjon.2025.100729.

[12] Kang L, Tian Y, Xu S, et al. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment[J]. J Neurol, 2021, 268(9): 3269-3282. doi: 10.1007/s00415-020-09942-w.

[13] Maihöfner C, Diel I, Tesch H, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin[J]. Support Care Cancer, 2021, 29(8): 4223-4238. doi: 10.1007/s00520-021-06042-x.

[14] Kruse FL, Bille MB, Lendorf ME, et al. Coasting related to taxane-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer: a systematic review[J]. Acta Oncol, 2025, 64: 78-86. doi: 10.2340/1651-226X.2025.42109.

[15] 李若琳, 刘宇, 王莹, 等. 乳腺癌患者化疗致周围神经病变症状及影响因素分析[J]. 护理学杂志, 2023, 38(17):39-43. doi:10.3870/j.issn.1001-4152.2023.17.039.
Li RL, Liu Y, Wang Y, et al. Current status and factors influencing symptoms of chemotherapy-induced periphe-ral neuropathy in breast cancer patients[J]. Journal of Nursing Science, 2023, 38(17): 39-43. doi:10.3870/j.issn.1001-4152.2023.17.039.

[16] 赵芳, 付恩锋, 李欣芸, 等. 乳腺癌患者化学治疗致周围神经病变发生情况及影响因素的logistic回归分析[J]. 中华保健医学杂志, 2024, 26(6):826-829. doi:10.3969/j.issn.1674-3245.2024.06.029.
Zhao F, Fu EF, Li XY, et al. Logistic regression analysis of the incidence and influencing factors of CIPN in breast cancer patients[J]. Chinese Journal of Health Care and Medicine, 2024, 26(6):826-829. doi:10.3969/j.issn.1674-3245.2024.06.029.

[17] Sloth MCL, Thybo MLA, Jensen AB, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors[J]. Ugeskr Laeger, 2024, 186(41):V05240318. doi:10.61409/v05240318.

[18] Sun LX, Yu XQ, Guo LY, et al. Risk factors of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer: a prospective cohort study[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1327318. doi: 10.3389/fonc.2024.1327318.

[19] 蔡冰清, 胡梦蝶, 高光辉, 等. 化疗致乳腺癌患者周围神经病变的危险因素分析及列线图预测模型的构建[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3):78-84. doi:10.12151/JMCM.2024.03-04.

Cai BQ, Hu MD, Gao GH, et al. Analysis of risk factors of peripheral neuropathy caused by chemotherapy in patients with breast cancer and construction of nomogram prediction model[J]. Journal of Multidisciplinary Cancer Management: Electronic Version, 2024, 10(3):78−84. doi:10.12151/JMCM.2024.03−04.

[20] Yeung N, Li T, Lin HM, et al. Plasma lipidomic profiling identifies elevated triglycerides as potential risk factor in chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. JCO Precis Oncol, 2024, 8: e2300690. doi:10.1200/PO.23.00690.

[21] Jennaro TS, Fang F, Kidwell KM, et al. Vitamin D deficiency increases severity of paclitaxel-induced peripheral neuropathy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 180(3): 707−714. doi: 10.1007/s10549−020−05584−8.

[22] Chakraborty M, Arora M, Ramteke A, et al. FokI polymorphism of Vitamin D receptor gene and deficiency of serum Vitamin D increases the risk of breast cancer in North Indian women[J]. Endocrine, 2023, 81(1): 168−174. doi: 10.1007/s12020−023−03334−6.

[23] Zheng S, Zhu L, Wang Y, et al. Key genes of vitamin D metabolism and their roles in the risk and prognosis of cancer[J]. Front Genet, 2025, 16:1598525. doi:10.3389/fgene.2025.1598525.

[24] Faye PA, Poumeaud F, Miressi F, et al. Focus on 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in the peripheral nervous system[J]. Front Neurosci, 2019, 13:348. doi:10.3389/fnins.2019.00348.

[25] Zirngibl M, Assinck P, Sizov A, et al. Oligodendrocyte death and myelin loss in the cuprizone model: an updated overview of the intrinsic and extrinsic causes of cuprizone demyelination[J]. Mol Neurodegener, 2022, 17(1):34. doi:10.1186/s13024−022−00538−8.

[26] Sangha A, Quon M, Pfeffer G, et al. The role of vitamin D in neuroprotection in multiple sclerosis: an update[J]. Nutrients, 2023, 15(13):2978. doi:10.3390/nu15132978.

[27] Dimova R, Tankova T, Chakarova N. Vitamin D in the spectrum of prediabetes and cardiovascular autonomic dysfunction[J]. J Nutr, 2017, 147(9):1607−1615. doi:10.3945/jn.117.250209.

[28] Habib AM, Nagi K, Thillaiappan NB, et al. Vitamin D and its potential interplay with pain signaling pathways[J]. Front Immunol, 2020, 11:820. doi:10.3389/fimmu.2020.00820.

[29] Sakai S, Suzuki M, Tashiro Y, et al. Vitamin D receptor signaling enhances locomotive ability in mice[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(1):128−136. doi:10.1002/jbmr.2317.

[30] Gomez-Pinedo U, Cuevas JA, Benito-Martín MS, et al. Vitamin D increases remyelination by promoting oligodendrocyte lineage differentiation[J]. Brain Behav, 2020, 10(1): e01498. doi: 10.1002/brb3.1498.

[31] Al-Otaibi KM, Alghamdi BS, Al-Ghamdi MA, et al. Therapeutic effect of combination vitamin D3 and siponimod on remyelination and modulate microglia activation in cuprizone mouse model of multiple sclerosis[J]. Front Behav Neurosci, 2023, 16:1068736. doi: 10.3389/fnbeh.2022.1068736.

[32] Gendelman O, Itzhaki D, Makarov S, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study adding high dose vitamin D to analgesic regimens in patients with musculoskeletal pain[J]. Lupus, 2015, 24(4/5):483−489. doi:10.1177/0961203314558676.

[33] Wang P, Velagapudi R, Kong C, et al. Neurovascular and immune mechanisms that regulate postoperative delirium superimposed on dementia[J]. Alzheimers Dement, 2020, 16(5): 734−749. doi: 10.1002/alz.12064.

[34] Zhang J, Zhang X, Wu J. The correlation between vitamin D and the occurrence of peripheral neuropathy induced by paclitaxel chemotherapy[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1466049. doi: 10.3389/fmed.2024.1466049.

[35] Grim J, Ticha A, Hyspler R, et al. Selected risk nutritional factors for chemotherapy-induced polyneuropathy[J]. Nutrients, 2017, 9(6): 535. doi:10.3390/nu9060535.

[36] Zirpoli GR, McCann SE, Sucheston-Campbell LE, et al. Supplement use and chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a cooperative group trial (S0221): the DELCaP study[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(12):djx098. doi:10.1093/jnci/djx098.

[37] Yildirim N, Cengiz M. Predictive clinical factors of chronic peripheral neuropathy induced by oxaliplatin[J]. Support Care Cancer, 2020, 28(10): 4781−4788. doi: 10.1007/s00520−020−05319−x.

[38] Wang J, Udd KA, Vidisheva A, et al. Low serum vitamin D occurs commonly among multiple myeloma patients treated with bortezomib and/or thalidomide and is associated with severe neuropathy[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(7): 3105−3110. doi: 10.1007/s00520−016−3126−1.

[39] 王丹丹, 亢春彦, 陈建中, 等. 高压氧联合甲钴胺治疗乳腺癌患者化疗所致周围神经病变临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2025, 28(7):881−885. doi:10.12083/SYSJ.250523.
Wang DD, Kang CY, Chen JZ, et al. Clinical study of hyperbaric oxygen combined with mecobalamine in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2025, 28(7):881−885. doi:10.12083/SYSJ.250523.

[40] Pozzi E, Terribile G, Cherchi L, et al. Ion channel and transporter involvement in chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(12):6552. doi:10.3390/ijms25126552.

[41] Yang Y, Zhao B, Gao XJ, et al. Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1):331. doi:10.1186/s13046−021−02141−z.

[42] Ślęczkowska M, Misra K, Santoro S, et al. Ion channel genes in painful neuropathies[J]. Biomedicines, 2023, 11(10): 2680. doi: 10.3390/biomedicines11102680.

[43] Estacion M, Liu SJ, Cheng XY, et al. Kv7-specific activators hyperpolarize resting membrane potential and modulate human iPSC-derived sensory neuron excitability[J]. Front Pharmacol, 2023, 14:1138556. doi:10.3389/fphar.2023.1138556.

[44] Li Y, Tatsui CE, Rhines LD, et al. Dorsal root ganglion neurons

become hyperexcitable and increase expression of voltage-gated T-type calcium channels (Cav3.2) in paclitaxel-induced peripheral neuropathy[J]. Pain, 2017, 158(3): 417−429. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000774.

[45] Tomita S, Sekiguchi F, Deguchi T, et al. Critical role of Cav3.2 T-type calcium channels in the peripheral neuropathy induced by bortezomib, a proteasome-inhibiting chemotherapeutic agent, in mice[J]. Toxicology, 2019, 413: 33−39. doi: 10.1016/j.tox.2018.12.003.

[46] Aierken A, Xie YK, Dong W, et al. Rational design of a modality-specific inhibitor of TRPM8 channel against oxaliplatin-induced cold allodynia[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(22): e2101717. doi: 10.1002/advs.202101717.

[47] Dos Santos R, Veras F, Netto G, et al. Cannabidiol prevents chemotherapy-induced neuropathic pain by modulating spinal TLR4 via endocannabinoid system activation[J]. J Pharm Pharmacol, 2023, 75(5):655−665. doi:10.1093/jpp/rgad023.

[48] Kim L, Nan GH, Kim HY, et al. Modulation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy by JZL195 through Glia and the endocannabinoid system[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 180: 117515. doi:10.1016/j.biopha.2024.117515.

[49] Cheng F, Zhang R, Sun C, et al. Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in colorectal cancer patients: mechanisms, pharmacokinetics and strategies[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1231401. doi:10.3389/fphar.2023.1231401.

[50] Wei G, Gu Z, Gu J, et al. Platinum accumulation in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy[J]. J Peripher Nerv Syst, 2021, 26 (1):35−42. doi:10.1111/jns.12432.

[51] Ciszek BP, Khan AA, Dang H, et al. microRNA expression profiles differentiate chronic pain condition subtypes[J]. Transl Res, 2015, 166(6):706−720. doi:10.1016/j.trsl.2015.06.008.

[52] Ito N, Sakai A, Miyake N, et al. miR-15b mediates oxaliplatin-induced chronic neuropathic pain through BACE1 down-regulation[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(5):386−395. doi:10.1111/bph.13698.

[53] Bobylev I, Joshi AR, Barham M, et al. Depletion of mitofusin-2 causes mitochondrial damage in cisplatin-induced neuropathy[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(2):1227−1235. doi:10.1007/s12035−016−0364−7.

[54] Agnes JP, Santos VWD, das Neves RN, et al. Antioxidants improve oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in tumor-bearing mice model: role of spinal cord oxidative stress and inflammation[J]. J Pain, 2021, 22(8):996−1013. doi:10.1016/j.jpain.2021.03.142.

[55] Nakagawa T, Kaneko S. Role of TRPA1 in painful cold hypersensitivity[J]. Adv Exp Med Biol, 2024, 1461:245−252. doi: 10.1007/978−981−97−4584−5_17.

[56] Li GZ, Hu YH, Li DY, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy: a mini-review[J]. Neurotoxicology, 2020, 81:161−171. doi:10.1016/j.neuro.2020.10.004.

[57] Becker G, Fialho MFP, Brum ES, et al. Kinin B2 receptor mediates cisplatin-induced painful peripheral neuropathy by intracellular kinase pathways and TRPA1 channel sensitisation[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(7): 959. doi: 10.3390/ph16070959.

[58] 王旭, 马兆龙, 肖宝荣, 等. 血清维生素D与乳腺癌的因果关系分析[J]. 医学理论与实践, 2024, 37(17):2902−2905. doi:10.19381/j.issn.1001−7585.2024.17.006.

Wang X, Ma ZL, Xiao BR, et al. The Causal Relationship Between Serum Vitamin D and Breast Cancer[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2024, 37(17): 2902−2905. doi: 10.19381/j.issn.1001−7585.2024.17.006.

[59] 张知格, 谈善军, 奚秋磊, 等. 2024年《ESPEN微量营养素精简实践指南》解读[J]. 中国临床医学, 2024, 31(4): 668−686. doi: 10.12025/j.issn.1008−6358.2024.20240445.

Zhang ZG, Tan SJ, Xi QL, et al. Interpretation of 2024 ESPEN practical short micronutrient guideline[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2024, 31(4):668−686. doi:10.12025/j.issn.1008−6358.2024.20240445.

[60] Pludowski P, Grant WB, Karras SN, et al. Vitamin D supplementation: a review of the evidence arguing for a daily dose of 2000 international units (50 μg) of vitamin D for adults in the general population[J]. Nutrients, 2024, 16(3): 391. doi: 10.3390/nu16030391.

[61] Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a central and eastern European expert consensus statement[J]. Nutrients, 2022, 14(7):1483. doi:10.3390/nu14071483.

[62] Na SY, Kim KB, Lim YJ, et al. Vitamin D and colorectal cancer: current perspectives and future directions[J]. J Cancer Prev, 2022, 27(3):147−156. doi:10.15430/JCP.2022.27.3.147.

[63] Oortgiesen BE, Dekens M, Stapel R, et al. Effectiveness of a vitamin D regimen in deficient multiple myeloma patients and its effect on peripheral neuropathy[J]. Support Care Cancer, 2023, 31 (2):138. doi:10.1007/s00520−023−07574−0.

[64] Sánchez-Barroso L, Apellaniz-Ruiz M, Gutiérrez-Gutiérrez G, et al. Concomitant Medications and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy[J]. Oncologist, 2019, 24(8):e784−e792. doi: 10.1634/theoncologist.2018−0418.

（本文编辑　熊杨）

本文引用格式：钞时佳, 陆光远, 甘榜佳, 等. 维生素D缺乏与乳腺癌化疗致周围神经病变的相关性研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(11):2462−2468. doi：10.7659/j.issn.1005−6947.240601

***Cite this article as*:** Chao SJ, Lu GY, Gan BJ, et al. Research advances on the association of vitamin D deficiency with chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(11): 2462−2468. doi：10.7659/j. issn. 1005−6947.240601