

化疗脑发病机制及治疗的研究进展

李 帅¹, 谢长生²

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006)

摘要: 化疗脑, 即化疗相关认知损害, 是化疗引起的副反应之一。15%~45%恶性肿瘤患者化疗后出现化疗脑。目前有关化疗脑的发病机制尚无明确定论, 可能与海马区神经细胞受损、DNA 损伤、炎症反应和化疗药物的毒性作用等因素相关。目前临床治疗上主要采用药物治疗和认知行为治疗等方法来治疗化疗脑。中医诊疗化疗脑中医治法根据辨证可分为益气健脾、滋阴补肾、疏肝解郁等, 以达到养神而恢复认知功能的目的。全文综述化疗脑近年的中西医研究进展, 以为临床诊治提供一定的思路。

关键词: 化疗脑; 化疗相关认知损害; 发病机制; 中西医结合治疗

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)04-0355-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.04.B014

Research Progress on Chemo-brain: Pathogenesis and Treatment with Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

LI Shuai¹, XIE Chang-sheng²

(1. The First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China)

Abstract: “Chemo-brain”, or chemotherapy-induced cognitive impairment, is one of the adverse effects of chemotherapy, which occurs in 15%~45% of cancer patients after chemotherapy. The pathogenesis of chemo-brain is still controversial, which may be related to the hippocampal neuron injury, DNA damage, inflammation, chemotherapeutic drugs toxicity or other factors. The drug therapy and cognitive behavioral therapy are mainly used in the treatment of chemo-brain. According to the syndrome differentiation of traditional Chinese medicine, the principles of “nourishing qi to invigorate spleen”, “enriching yin and nourishing kidney” and “soothing liver and relieving depression” are applied to achieve “nourishing spirit” and restoring cognitive function. This article reviews the recent progress on chemo-brain research with Chinese and western medicine to provide some ideas for clinical diagnosis and treatment.

Subject words: chemo-brain; chemotherapy-induced cognitive impairment; pathogenesis; Chinese and western medicine treatment

化疗脑是一种神经系统疾病, 在癌症化学治疗中认知功能受损^[1], 是与治疗多种实体肿瘤经典化疗方案相关的不良反应^[2], 研究数据表明, 15%~45%恶性肿瘤患者化疗出现化疗脑现象^[3]。临床上主要表现为化疗中或化疗后学习能力和记忆力降低、注意力减少、处理速度和执行功能降低、降低生活质量和工作能力^[4]。目前有关化疗脑的病因、发病机制和预防治疗的研究尚无明确定论, 因此如何防治化疗脑已成研究热点。本文综述了目前临床上化疗脑的

研究现状, 为化疗脑的临床治疗和预防提供一定的参考依据。

1 化疗脑发病机制

1.1 海马区神经细胞受损

海马是学习和记忆的重要部位, 对损伤非常敏感, 但也具有一定的神经再生功能和可塑性。有学者用基于体素形态学分析方法测量乳腺癌化疗患者1年后的大脑皮质, 发现海马体积要比未化疗组减少^[5]。药物化疗可能使脑海马组织中的小清蛋白阳性的神经元数目减少, 进而造成对海马 Ca^{2+} 的调节功能降

通信作者: 谢长生, 主任医师, 博士; 浙江中医药大学附属第一医院肿瘤科, 浙江省杭州市上城区邮电路 53 号 (310006); E-mail: xiecsq@126.com

收稿日期: 2018-08-02; **修回日期:** 2019-02-27

低,而高钙对成熟神经元和未成熟神经元有损伤作用,使海马成熟和未成熟神经元数量降低^[6]。成年人体海马神经前体细胞易受药物化疗、电离辐射和缺血缺氧等因素而损伤,可引起海马依赖性学习记忆障碍,进而造成认知障碍或在损伤时出现认知功能障碍的风险增高^[6]。

1.2 DNA 损伤

化疗导致的中枢神经系统 DNA 损伤、DNA 修复机制缺陷可能是化疗脑发生的重要机制之一。Ahles 等^[3]研究指出,化疗药物降低神经递质的合成和氧化应激对 DNA 损伤修复,加速端粒缩短。Krynetskiy 等^[7]的动物实验研究发现化疗后鼠脑细胞 DNA 发生单双链断裂,与其认知功能下降相关。DNA 损伤可引起抗氧化能力下降,因而 DNA 氧化应激水平增加,加速细胞老化和衰减,导致记忆等认知功能的改变^[8]。

1.3 炎症反应

在阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化等认知困难疾病中,外周血以及脑脊液内细胞因子以及炎症趋化因子水平的升高^[9]。有些化疗药物则可增加细胞因子如白介素、肿瘤坏死因子等水平。目前已有研究发现细胞因子与化疗后的认知障碍发生有关,且化疗后大量的 TNF α 促进了患者化疗脑的进展^[10,11]。

1.4 激素水平影响

雌激素是脑内重要的信号传导分子,主要在脑内能量代谢方面起作用,且有重要的抗氧化及神经保护作用,且对言语记忆能力有正性帮助作用^[12]。化疗药物使雌激素水平下降,中枢神经失去雌激素保护,这也可能是化疗脑出现的原因^[13]。

1.5 化疗药物毒性作用

部分低浓度的化疗药物可以通过血脑屏障,引起神经毒性作用而损伤神经细胞^[14]。常见的化疗药物,如氟尿嘧啶(5-Fu)可分解髓鞘完整性,与海马神经退行性缺陷和线粒体功能障碍相关^[15]。细胞生长抑制因子类化疗药物,如 5-Fu、卡莫司汀、顺铂、阿糖胞苷等,可损害中枢神经系统原始细胞和少突胶质细胞,诱发迟发性神经毒性综合征,进而出现化疗脑。

1.6 其他因素

患者的自身因素,如年龄、血管因素、免疫因素、遗传易感性等也是化疗引起认知功能障碍及学习记忆受损的因素^[16]。

2 化疗脑分级评估

目前化疗脑的评估主要依靠神经生理学量表和其他分级工具,但在对其准确分级方面仍存有争议。

化疗后受影响的认知功能主要集中在学习、记忆、处理速度以及执行能力等方面。国际认知及肿瘤顾问委员会(ICCTF)肯定了客观量表是评估认知功能的重要工具,并推荐较好敏感性的量表,如霍普金斯听觉学习测试修订版(HVLT-R)、连线测试(TMT)、词语流畅性测试(COWA)等^[17]。也有研究人员提出可采用威克斯勒成人智力量表第三版和 Mattis 痴呆程度量表^[18]。此外,还有研究人员采用简洁的综合测验(例如高敏感认知筛查量表)或电子测验等方式来评估化疗脑。即便目前有多种量表来评估化疗脑的分级,但是对于评估化疗脑的最佳客观衡量方法仍没有共识^[19]。

3 化疗脑的治疗进展

目前临床治疗上主要采用药物治疗和认知行为治疗等方法来治疗化疗脑。

3.1 西医药物治疗

迄今为止还未发现对化疗后认知障碍的治疗明确有效的药物。近年来已有多种药物应用于化疗脑研究,如莫达非尼、哌醋甲酯、多奈哌齐、虾青素、白藜芦醇、儿茶素和二叶银杏等。

莫达非尼:一种新型兴奋 $\alpha 1$ 受体激动剂,可改善化疗后认知功能障碍患者的记忆力和注意力。目前对其机制研究多集中在肾上腺素、多巴胺、组胺和 Orexin 能神经元及其相互作用方面,但莫达非尼确切作用的分子靶点仍未确定^[20]。

哌醋甲酯:在注意缺陷多动障碍(ADHD)动物模型中一定程度上改善 ADHD 前额叶皮质层细胞的凋亡,从而改善 ADHD 症状^[21]。在注意缺陷多动障碍的干预实验中,哌醋甲酯促进加快了患儿的恢复速度^[22]。因此,有研究将哌醋甲酯应用于化疗脑的治疗^[23]。

多奈哌齐:一种可逆性乙酰胆碱酯酶抑制剂。研究表明接受多奈哌齐治疗的认知障碍患者在治疗后注意力及意识运动功能均有所改善^[24];也有研究表明其可以改善认知功能障碍中的长期记忆、客观记忆、空间定位及整合能力;但均为小样本试验,尚缺

乏有效证据证明其对化疗脑的治疗有效且安全。

虾青素:一种天然的类胡萝卜素,其抗氧化、抗炎、抗凋亡的活性较好。虾青素通过恢复海马组织病理学结构,停止诱导氧化和炎症损伤,减轻乙酰胆碱酯酶活性的增加,为化疗脑的患者提供了神经保护^[25]。

银杏叶制剂:主要含有黄酮苷、银杏苦内酯,具有扩张脑血管的作用,能改善微循环,促进心、脑组织代谢,保护神经细胞。研究表明银杏叶制剂可以改善认知功能患者的注意力、执行能力和长期记忆力^[26]。

白藜芦醇:一种天然的多酚,在小鼠实验中有预防化疗脑及其与细胞因子调节和神经保护方面的作用^[27]。

儿茶素:在氧化应激、乙酰胆碱酯酶和多巴胺诱导的毒性模型的治疗中使海马和大脑皮质的神经炎症下降,改善了化疗引起的认知障碍,从而提高癌症幸存者的生活质量^[28]。

3.2 中医辨证论治化疗脑

化疗脑的中医治法根据辨证可分为益气健脾、滋阴补肾、疏肝解郁等,以达到养神而恢复认知功能的目的。有研究总结了中医药改善认知功能障碍的进展,研究分析了 285 篇文献,总结了中药银杏、石菖蒲、远志等及方剂当归芍药散、清心开窍方、开心散等均可改善认知功能障碍。另有研究提示疏肝益肾方由逍遥散和理冲汤加减而成,具有疏肝化瘀、调理冲任的作用,对肿瘤患者化疗后出现轻度认知障碍也有一定的帮助^[29]。

3.3 认知行为治疗

认知行为治疗分为认知疗法及行为疗法。认知疗法是通过帮助患者改变认知非理性成分,改善负性想法,纠正其错误的思维信念,以消除其不良情绪反应和不适应行为,常用方法包括教育、认知重建、角色转换等。而行为疗法是以行为学习理论为理论基础,帮助患者通过学习获得适应性行为,常用方法包括松弛训练、角色扮演、团体活动、行为阻断法等。

目前有少量研究对认知行为治疗化疗脑的可行性和疗效性进行了探讨,并发现治疗前患者主观及客观认知功能均有改善,其中客观功能改善主要是在注意力及言语记忆力方面^[30,31]。研究发现,低强度的运动可能有助于预防各种癌症患者化疗期间或化疗后的认知功能障碍^[31]。研究观察 I~II 期乳腺癌患者认知康复治疗后定向注意力有改善^[24]。26 例癌症患者在治疗后 18 个月加入认知行为治疗,结果发

现,治疗组日常生活认知抱怨的次数明显降低,注意力和记忆力也有改善,说明了认知行为治疗对日常的认知功能障碍还是有改善趋势^[31,32]。

4 小 结

目前化疗对肿瘤患者认知功能的损害严重降低了患者的生活质量,逐渐引起人们的重视,然而迄今化疗脑的机制仍未明确,在继续探索其机制的同时,我们也应着重研究了解化疗脑的易感因素及易感人群,以便及时识别与预防。在化疗脑评估分级方面筛选出一套评估全面、可行性好、规范化的神经心理学量表,对患者进行及时评估,提高研究有意义的可比性显得非常必要的。化疗脑的治疗以提高语言记忆、注意力和处理速度为目标。虽然目前尚无公认的治疗方法,但对化疗后认知能力下降的原因有待更深入研究,将是预防及治疗化疗脑的关键。

参考文献:

- [1] Johnson MA, Field T, Shin M, et al. Electrochemical measurement of dopamine release and uptake in zebrafish following treatment with carboplatin[J]. *Chemphyschem*, 2018, 19(10):1192-1196.
- [2] Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(5):761-767.
- [3] Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities[J]. *Psychooncology*, 2012, 21(11):1141-1158.
- [4] Ren X, St Clair DK, Butterfield DA. Dysregulation of cytokine mediated chemotherapy induced cognitive impairment[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 117:267-273.
- [5] Schultz DH, Balderston NL, Helmstetter FJ. Resting-state connectivity of the amygdala is altered following pavlovian fear conditioning[J]. *Front Hum Neurosci*, 2012, 6(9):242-250.
- [6] Li JP. Neurons in the hippocampus of chemobrain versus non-chemotherapy brain[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2017, 21(28):4523-4528. [李建平. 脑海马神经元接受化疗与未化疗的差异[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(28):4523-4528.]
- [7] Krynetskiy E, Krynetskaia N, Rihawi D, et al. Establishing a model for assessing DNA damage in murine brain cells as a molecular marker of chemotherapy-associated cognitive impairment[J]. *Life Sci*, 2013, 93(17):605-610.
- [8] Atukeren P, Yavuz B, Soyuncu HO, et al. Variations in systemic biomarkers of oxidative/nitrosative stress and DNA damage before and during the consequent two cycles of

- chemotherapy in breast cancer patients[J]. Clin Chem Lab Med,2010,48(10):1487-1495.
- [9] Tan ZS,Beiser AS,Vasan RS,et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease;the Framingham Study [J]. Neurology,2007,68(22):1902-1908.
- [10] Wang XM,Walitt B,Saligan L,et al. Chemobrain;a critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy[J]. Cytokine,2015,72(1):86-96.
- [11] Andreotti C,Root JC,Ahles TA,et al. Cancer,coping,and cognition;a model for the role of stress reactivity in cancer-related cognitive decline[J]. Psychooncology,2014,13(2):195-210.
- [12] Rettberg JR,Yao J,Brinton RD. Estrogen;a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body[J]. Front Neuroendocrinol,2014,35(1):8-30.
- [13] Ferkel RD. Editorial Commentary;ankle arthroscopy:correct portals and distraction are the keys to success [J]. Arthroscopy,2016,32(7):1375-1376.
- [14] Mandelblatt JS,Jacobsen PB,Ahles T. Cognitive effects of cancer systemic therapy;implications for the care of older patients and survivors[J]. J Clin Oncol,2014,32(24):2617-2626.
- [15] Sofis MJ,Jarmolowicz DP,Kaplan SV,et al. KU32 prevents 5-fluorouracil induced cognitive impairment [J]. Behav Brain Res,2017,329:186-190.
- [16] Tonning OI,Perrin S,Lundgren J,et al. Long-term cognitive sequelae after pediatric brain tumor related to medical risk factors,age and sex[J]. Pediatr Neurol,2014,51(4):515-521.
- [17] Zheng YM,Luo B. Advance in chemotherapy-related cognitive dysfunction in breast cancer [J]. Chin J Clinicians (Electronic Edition),2015,9(1):105-110.[郑燕梅,罗斌.乳腺癌化疗相关认知功能障碍研究进展[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(1):105-110.]
- [18] Taillibert S,Vollery D,Bernard-marty C. Chemobrain;is systemic chemotherapy neurotoxic[J]. Curr Opin Oncol,2007,19(6):623-627.
- [19] Craig CD,Monk BJ,Farley JH,et al. Cognitive impairment in gynecologic cancers;a systematic review of current approaches to diagnosis and treatment[J]. Support Care Cancer,2014,22(1):279-287.
- [20] Zhu C. Studies on gene-involved regulation of murine sleep-wake cycle mediated by modafinil and explorations of related mechanisms[D]. Shanghai:The Second Military Medical University,2012.[褚澄. Dec 基因参与莫达非尼对小鼠睡眠—觉醒周期的调控及其机制研究[D].上海:第二军医大学,2012.]
- [21] Yan Y,Wang YP. Effect of methylphenidate on prefrontal cortex(PFC) cells apoptosis in SHR of ADHD model[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research,2016,27(12):1450-1452.[阎樱,王亚萍.哌醋甲酯对 ADHD 动物模型 SHR 大鼠前额叶皮质层细胞凋亡的影响[J]. 中国妇幼健康研究,2016,27(12):1450-1452.]
- [22] Yang SY,Mai JN,Du ZH,et al. Parental training combined with piperidate therapy for attention deficit hyperactivity disorder intervention [J]. Strait Pharmaceutical Journal,2016,28(5):167-168.[杨思渊,麦坚凝,杜志宏,等.家长培训联合哌醋甲酯治疗对注意缺陷多动障碍的干预[J]. 海峡药学,2016,28(5):167-168.]
- [23] Lower EE,Fleishman S,Cooper A,et al. Efficacy of dexamethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy;a randomized clinical trial[J]. J Pain Symptom Manage,2009,38(5):650-662.
- [24] Jatoi A,Kahanic SP,Frytak S,et al. Donepezil and vitamin E for preventing cognitive dysfunction in small cell lung cancer patients;preliminary results and suggestions for future study designs[J]. Support Care Cancer,2005,13:66-69.
- [25] El-Agamy SE,Abdel-Aziz AK,Wahdan S,et al. Astaxanthin ameliorates doxorubicin-induced cognitive impairment (chemobrain) in experimental rat model:impact on oxidative,inflammatory,and apoptotic machineries[J]. Mol Neurobiol,2018,55(7):5727-5740.
- [26] Barton DL,Burger K,Novotny PJ,et al. The use of Ginkgo biloba for the prevention of chemotherapy-related cognitive dysfunction in women receiving adjuvant treatment for breast cancer,N00C9[J]. Support Care Cancer,2013,21(4):1185-1192.
- [27] Shi DD,Dong CM,Ho LC,et al. Resveratrol,a natural polyphenol,prevents chemotherapy-induced cognitive impairment;involvement of cytokine modulation and neuroprotection[J]. Neurobiol Dis,2018,114:164-173.
- [28] Cheruku SP,Ramalingayya GV,Chamallamudi MR,et al. Catechin ameliorates doxorubicin-induced neuronal cytotoxicity in in vitro and episodic memory deficit in in vivo in Wistar rats[J]. Cytotechnology,2018,70(1):245-259.
- [29] Von Ah D,Carpenter JS,Saykin A,et al. Advanced cognitive training for breast cancer survivors;a randomized controlled trial [J]. Breast Cancer Res Treat,2012,135(3):799-809.
- [30] Kesler S,Hadi Hosseini SM,Heckler C,et al. Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors[J]. Clin Breast Cancer,2013,13(4):299-306.
- [31] Cherrier MM,Anderson K,David D,et al. A randomized trial of cognitive rehabilitation in cancer survivors;a preliminary study[J]. Life Sci,2013,93(17):617-622.
- [32] Park HS,Kim CJ,Kwak HB,et al. Physical exercise prevents cognitive impairment by enhancing hippocampal neuroplasticity and mitochondrial function in doxorubicin-induced chemobrain[J]. Neuropharmacology,2018,133:451-461.