

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.023

综 述

化疗相关认知功能障碍研究进展

苗晨综述 钱军 徐渴阳 刘强审校



基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2020]4Y076号)

作者单位: 999078 澳门, 澳门科技大学中医药学院(苗晨、徐渴阳); 213161 南京, 南京中医药大学附属医院肿瘤科(钱军);

550001 贵阳, 贵州中医药大学第一附属医院(刘强)

通信作者: 钱军, E-mail: jun_qian@njucm.edu.cn; 徐渴阳, E-mail: kyxu@must.edu.mo

【摘要】 化疗相关认知功能障碍(CRCI)俗称“化疗脑”,是恶性肿瘤患者接受化疗后常见的中枢神经系统远期并发症,以记忆减退、注意力不集中、信息处理速度减慢及执行功能障碍为核心临床表现。随着癌症诊疗水平提升,患者生存率显著提高,CRCI对患者生活质量、社会功能及职业回归的负面影响日益凸显,已成为肿瘤支持治疗领域的研究热点与难点。文章系统综述CRCI的定义与流行病学特征,深入剖析其病理生理机制,总结当前临床常用的评估工具与诊断策略,全面梳理药物与非药物干预措施的研究进展,并对未来研究方向进行展望,旨在为CRCI的临床管理与基础研究提供参考。

【关键词】 化疗; 认知功能障碍; 神经反应; 氧化应激; 干预治疗; 中医药

【中图分类号】 R730; R741 **【文献标识码】** A

Research progress on cognitive impairment due to brain injury after chemotherapy Miao Chen^{*}, Qian Jun, Xu Keyang, Liu Qiang. ^{*}School of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China
Funding program: Guizhou Provincial Science and Technology Plan Project (Qiankehe Support [2020] 4Y076)
Corresponding author: Qian Jun E-mail: jun_qian@njucm.edu.cn; Xu Keyang E-mail: kyxu@must.edu.mo

【Abstract】 Chemotherapy-related cognitive impairment (CRCI), commonly known as "chemo brain", is a common long-term complication of the central nervous system in patients with malignant tumors after chemotherapy. Its core clinical manifestations include memory impairment, difficulty concentrating, slowed information processing, and executive dysfunction. With the improvement of cancer diagnosis and treatment, patient survival rates have significantly increased. The negative impact of CRCI on patients' quality of life, social function, and return to work has become increasingly prominent, making it a research hotspot and challenge in the field of supportive oncology. This article systematically reviews the definition and epidemiological characteristics of CRCI, deeply analyzes its pathophysiological mechanisms, summarizes commonly used clinical assessment tools and diagnostic strategies, comprehensively reviews the research progress of pharmacological and non-pharmacological interventions, supplements with relevant interventions from traditional Chinese medicine, and outlines future research directions. The aim is to provide references for the clinical management and basic research of CRCI.

【Key words】 Chemotherapy; Cognitive impairment; Neuroinflammation; Oxidative stress; Intervention therapy; Traditional Chinese medicine

化疗是恶性肿瘤综合治疗的核心手段之一,可显著改善肺癌、乳腺癌、结直肠癌等多种肿瘤的预后^[1-3],提升癌症患者生存率。然而,化疗药物的细胞毒性缺乏绝对特异性,在杀伤肿瘤细胞的同时,不可避免地正常组织器官细胞造成损伤,引发多种不良反应^[4-5]。其中,化疗对中枢神经系统的损伤所导致的认知功能障碍(chemotherapy-related cognitive impairment, CRCI)与化疗所致的骨髓抑制^[6]、胃肠道反应等急性不良反应不同,CRCI症状多隐匿出现,不易察觉,可始于化疗期间,持续至化疗结束后数月甚至数年,部分患者的认知功能损伤可长期存在,严重影响其日常活动、工作能力及心理健康。

认知功能是大脑对信息的接收、加工、存储与应用的过程,

涵盖记忆、注意力、执行功能、语言、视空间能力等多个核心维度^[7]。CRCI通过破坏大脑正常的神经生理功能,导致患者出现“记忆力下降”“反应变慢”“难以集中精力”等主观不适,即使轻微的认知损伤也可能显著降低患者的生活质量,增加照护负担^[8]。目前在肿瘤学、神经病学及精神病学交叉领域逐渐开始研究CRCI,但其发病机制尚未完全阐明,临床缺乏统一的诊断标准与特效治疗方案。近年来,中医药在CRCI的干预中展现出独特优势,通过整体调理、辨证施治,可有效改善患者认知症状、减轻化疗不良反应,为CRCI的临床管理提供了新的思路^[9]。因此,深入探究CRCI的病理机制,建立精准的评估与诊断体系,整合中西医干预策略,开发有效的治疗方案,对于改善

癌症幸存者的远期预后具有重要的临床意义。

1 CRCI 的流行病学特征

CRCI 发病率差异较大,报道范围为 9.6%~81.0%,与人群、肿瘤类型、化疗方案、评估工具等因素相关^[10]。Meta 分析显示,乳腺癌患者化疗后 6 个月 CRCI 发生率约 40%,非中枢神经系统肿瘤幸存者中可高达 75%,中枢神经系统肿瘤患者化疗后可达 90%。集中于乳腺癌、妇科肿瘤(如卵巢癌、子宫内膜癌)和睾丸肿瘤患者^[11-15]。其中乳腺癌患者因治疗方案中常联合蒽环类、紫杉醇类等具有潜在神经毒性的药物,且生存时间较长,成为 CRCI 研究的主要对象。年龄较大、教育水平较低、基线认知功能储备较差者更易发生 CRCI;焦虑、抑郁等心理因素可加重认知损伤^[16]。

2 CRCI 的病理生理机制

CRCI 机制复杂,涉及神经炎症反应、氧化应激与 DNA 损伤、血脑屏障破坏、神经发生抑制及神经递质紊乱等。肠道菌群失调、线粒体功能障碍也可能参与其中。从中医药视角来看,CRCI 的病理机制与中医“毒损脑络”“髓海空虚”“气血亏虚”等病机密切相关。化疗药物作为“药毒”侵入机体,耗伤气血、损伤肝肾,导致脑髓失养、络脉瘀阻,与现代医学中神经炎症反应、氧化应激、神经发生抑制等机制存在一定的对应关系^[17]。

2.1 全身性与中枢性神经炎症反应 神经炎症反应是 CRCI 的核心驱动因素。化疗药物可直接或间接激活小胶质细胞和星形胶质细胞,引发持续性神经炎症反应^[18]。一方面,药物通过血脑屏障进入脑组织,刺激小胶质细胞释放 IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎因子^[19];另一方面,药物对外周组织(如胃肠道)的损伤引发全身炎症反应,外周炎症因子通过受损的血脑屏障进入中枢,放大炎症级联反应。促炎因子可损伤神经元与突触,抑制神经发生,干扰神经递质合成与释放,导致认知功能下降。持续的炎症反应还可激活凋亡通路,促进海马体、前额叶皮质等关键脑区的神经元死亡,并改变 5-羟色胺能、多巴胺能系统功能,直接损害学习记忆能力。研究发现,癌症幸存者体内炎症因子(如 CRP、TNF- α)水平与认知损伤程度呈正相关,运动训练可降低其水平并改善认知^[20]。从中医药角度,这种持续性炎症反应可归为“毒邪内蕴、络脉瘀阻”,中药通过清热解毒、活血化瘀等治法,可有效抑制炎症反应,减轻脑损伤^[21]。

2.2 氧化应激与 DNA 损伤 化疗药物在抗肿瘤的同时诱导机体产生大量活性氧(ROS),破坏氧化还原平衡^[22]。ROS 可损伤神经元的脂质、蛋白质及 DNA。中枢神经元线粒体丰富而抗氧化能力弱,易受氧化应激攻击;线粒体功能障碍导致 ATP 生成不足、钙稳态失衡,诱发细胞凋亡或焦亡^[23]。化疗患者脑皮质神经元中氧化应激和 DNA 损伤水平显著升高,加速大脑衰老及神经退行性改变,导致认知障碍。氧化应激还可激活 NF- κ B 通路,进一步加重神经炎症反应,形成“氧化应激-炎症反应”恶性循环,加剧脑损伤。此外,化疗相关氧化副产物可累积损伤脑血管,干扰脑内小血管灌注,间接加重认知功能障碍^[17]。

2.3 血脑屏障破坏 血脑屏障(BBB)由脑微血管内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞终足及基底膜组成,可阻止外周有害物质入脑。传统认为,部分化疗药物因分子量小、脂溶性高可透过 BBB;新近研究表明,化疗药物更可通过破坏 BBB 结构与功能

完整性,增加中枢暴露。例如环磷酰胺、甲氨蝶呤可下调紧密连接蛋白(occludin、claudin-5)表达,增加 BBB 通透性,使毒性物质及炎症因子更易进入脑实质。

研究表明,化疗后患者循环基质金属蛋白酶 9(MMP-9)水平显著升高,其可降解血脑屏障基底膜的胶原蛋白、层黏连蛋白,破坏内皮细胞紧密连接,增加血脑屏障通透性。这不仅使更多化疗药物进入脑组织直接损伤神经元,还允许外周炎症因子、毒素入脑,加重神经炎症反应与氧化应激损伤。对于脑转移患者,其血脑屏障已存在损伤,化疗药物更易进入脑组织,因此 CRCI 发生率更高、症状更严重^[24]。中医认为,血脑屏障破坏可归为“络脉受损、气血运行失常”,活血化瘀类中药可调节血管通透性,修复受损络脉,减少有害物质进入脑组织,减轻脑损伤。

2.4 神经发生抑制 成年哺乳动物的海马体齿状回持续存在神经发生过程,新生神经元参与学习、记忆等认知功能的调节^[25]。化疗药物可显著抑制海马体的神经发生,这是 CRCI 的重要病理基础之一^[26]。降低新生神经元数量,同时损伤成熟神经元的突触可塑性,导致海马体介导的学习记忆功能障碍。多项动物实验证实,甲氨蝶呤、环磷酰胺、卡铂等可显著抑制海马区神经干细胞增殖与分化,此效应可持续至化疗后数月^[27]。此外,化疗药物可导致全基因组或特定基因(如脑源性神经营养因子 BDNF)的 DNA 甲基化、组蛋白修饰改变,这些表观遗传学变化可能介导持久的基因表达失调和认知表型^[28]。

化疗药物抑制神经发生的途径包括:一方面,氧化应激与神经炎症反应直接损伤神经前体细胞,诱导其凋亡;另一方面,干扰 BDNF(促进神经发生、维持突触功能的关键因子)的合成与分泌,其水平下降显著抑制神经发生^[28]。此外,最新研究发现,海马酪氨酸磷酸酶(PTPRO)对 CRCI 具有保护作用,PTPRO 在海马体中高度富集,其水平随年龄增长显著下降,化疗可进一步降低其表达,而补充 PTPRO 可减轻化疗诱导的神经发生抑制与认知损伤^[29-30]。中医理论认为,神经发生抑制与“髓海空虚、肾精亏虚”相关,补肾填精类中药可促进神经营养因子分泌,增强神经发生,改善认知功能,与现代医学研究具有一定的契合性。

2.5 其他机制 神经递质功能紊乱也是 CRCI 的重要机制之一。化疗药物可影响乙酰胆碱、多巴胺、 γ -氨基丁酸等多种神经递质的合成、释放与转运^[31]。例如,化疗可抑制胆碱乙酰转移酶活性,减少乙酰胆碱合成,而乙酰胆碱是学习记忆功能的关键神经递质,其缺乏会直接导致记忆减退与注意力障碍。

肠道菌群失调也可能参与 CRCI 的发生发展。化疗药物可破坏肠道菌群平衡,改变肠道菌群的细菌构成,干扰宿主免疫内稳态和肠道屏障功能,导致革兰阴性菌细胞壁成分脂多糖(LPS)释放增加,破坏肠道屏障完整性,使 LPS 及其他菌群代谢产物进入血液,引发全身炎症反应,进而激活海马体小胶质细胞,诱发神经与认知损伤^[32]。

3 CRCI 的临床表现与评估

3.1 临床表现 CRCI 通常表现为轻中度认知损害,少见痴呆程度。核心特征为记忆障碍、注意力不集中、信息处理速度减慢及执行功能障碍,部分患者可伴有视空间、语言及运动速度下降。从中医辨证看,CRCI 多属“气血亏虚”“肝肾不足”“痰瘀阻络”等证型,除认知症状外,常伴神疲乏力、头晕耳鸣、腰膝酸

软、健忘失眠等表现,与临床常见非认知症状高度一致^[33]。

3.2 评估工具 CRCI 的评估需结合主观报告、客观神经心理测试、神经影像学及生物标志物,以全面判断认知损伤程度及脑结构功能变化。目前评估仍以西医工具为基础,辅以中医辨证(望闻问切),为施治提供依据,尚无统一的中医专用量表,相关研究仍在探索中。

3.2.1 主观评估工具:主观评估通过问卷或量表收集患者对自身认知功能的感受,常用工具包括 FACT-Cog、MSAS、PCDQ 等。其中 FACT-Cog 是目前最常用的 CRCI 主观评估工具,包含感知认知损害、感知认知能力、他人评价及生活质量影响 4 个分量表,可全面评估主观认知症状及其对生活的影响,信效度良好^[34-35]。

3.2.2 客观神经心理测试:客观测试是诊断 CRCI 的核心手段,用于评估各认知域功能。常用测试包括:记忆功能(HVLT-R、WMS);注意力与信息处理速度(DSST、TMT);执行功能(Stroop Test、WCST);总体认知功能(MMSE、MoCA)。单一测试难以全面评估,临床常采用成套组合,并结合年龄、教育水平等因素个体化评估。

3.2.3 神经影像学检查:神经影像学可直观显示 CRCI 患者脑结构与功能变化。结构磁共振成像(sMRI)显示患者脑体积缩小,尤以海马体、前额叶皮质、颞叶等认知相关脑区灰质减少,白质完整性受损(FA 值降低),且与认知损伤程度呈正相关^[36]。功能磁共振成像(fMRI)显示海马体与前额叶皮质功能连接减弱,默认模式网络异常,可能参与记忆与执行功能障碍。正电子发射断层扫描(PET)显示海马体、前额叶皮质葡萄糖代谢降低,乙酰胆碱受体密度下降^[37-38]。

4 诊断与鉴别诊断

目前,CRCI 尚无统一的诊断标准,临床诊断主要基于以下核心要素^[39-41]:(1)明确的恶性肿瘤病史及化疗史,认知症状出现于化疗期间或化疗结束后;(2)存在至少一个认知域的功能损伤,表现为主观认知抱怨或客观神经心理测试异常;(3)排除其他可能导致认知障碍的病因,如脑转移、原发性神经退行性疾病、脑血管疾病、感染、代谢异常、药物滥用、心理疾病等。CRCI 需与脑转移瘤、血管性痴呆、阿尔茨海默病、抑郁、甲状腺功能减退等疾病相鉴别^[42]。

5 CRCI 的干预治疗

CRCI 治疗以综合干预为主,旨在改善认知功能、减轻症状、提升生活质量。目前尚无特效药,干预措施包括非药物与药物两大类,并需重视心理支持与健康教育。近年来中医药应用日益广泛,基于“整体调理、辨证施治”,通过中药内服、外治法等方式,可有效改善认知症状、减轻化疗不良反应,与西医形成互补。

5.1 非药物干预 非药物干预是 CRCI 的一线治疗手段,具有安全性高、耐受性好等优势,主要包括认知训练、运动疗法、经颅光生物调节(tPBM)疗法等,同时可结合中医外治法,可进一步优化干预效果。

5.1.1 认知训练:通过针对性的训练提升患者的认知功能,包括记忆力、注意力、执行功能训练等。常用方法包括计算机辅助认知训练、纸笔训练、认知行为疗法等。研究表明,认知训练可改善 CRCI 患者的记忆功能与执行功能,提高信息处理速度,且长期坚持训练可维持疗效。

5.1.2 运动疗法:规律的体育锻炼可通过多种途径改善认知功能,包括降低炎症因子水平、促进神经营养因子分泌、增强神经发生、改善脑血流灌注等。Meta 分析显示,运动训练可显著降低 CRCI 患者 C 反应蛋白、TNF- α 等炎症反应标志物水平,改善记忆与执行功能^[43]。推荐的运动方式包括有氧运动(快走、慢跑、游泳、骑自行车)与抗阻训练,每周坚持 2.5 h 有氧运动,可有效改善认知功能与疲劳症状^[44]。

5.1.3 tPBM 疗法:tPBM 是一种新型的非侵入性干预技术,利用近红外光(波长 810 nm)穿透颅骨,作用于脑组织,因为它可增强线粒体功能,改善抗氧化反应,保护细胞凋亡,改善血流,增加细胞能量产生,促进神经发生和神经可塑性^[45]。有学者系统综述 35 项研究,其中 29 项(82.9%)报道 tPBM 后认知功能有积极改善。所有 9 项针对主观记忆抱怨、轻度认知障碍和痴呆参与者的研究均显示了积极结果。7 项(87.5%)针对创伤性脑损伤(TBI)患者的研究也显示了积极结果^[46-47],该综述得出 tPBM 能改善认知功能。

5.1.4 中医外治法:中医外治法作为 CRCI 非药物干预的重要补充,具有操作简便、安全性高、无明显不良反应的优势,主要包括针灸、艾灸、穴位按摩,通过刺激特定穴位调节气血、疏通经络、滋养脑髓以改善认知功能^[48]。一项针对三阴性乳腺癌 CRCI 患者的随机对照试验显示,针灸治疗后患者 MoCA 评分显著提升,相关指标水平明显降低,证实针灸的干预效果较好。穴位按摩可由患者自行操作(神门、太溪、足三里等,每日 5~10 min)缓解疲劳、改善睡眠,辅助改善认知。此外,头皮针可增加额叶血氧饱和度,耳迷走神经刺激可提升 BDNF 水平,均在 CRCI 干预中展现出潜力^[49]。

5.2 药物干预 目前,尚无用于治疗 CRCI 的特效药物,临床药物干预主要为对症治疗,且疗效尚需更多高质量临床试验验证。

5.2.1 促认知药物:主要包括胆碱酯酶抑制剂与 NMDA 受体拮抗剂。胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐)可抑制乙酰胆碱降解,提高脑内乙酰胆碱水平,改善记忆功能。但多项临床试验显示,多奈哌齐治疗 CRCI 的疗效不一致,部分研究未发现其能显著改善认知功能,因此其临床应用存在争议。NMDA 受体拮抗剂(如美金刚)可调节谷氨酸能神经传递,保护神经元免受兴奋性毒性损伤,小规模研究显示其可能对 CRCI 患者的执行功能有一定改善作用,但需进一步验证^[50-51]。

5.2.2 中枢神经系统兴奋剂:如哌醋甲酯、莫达非尼等,可通过促进多巴胺、去甲肾上腺素的释放,提升注意力与信息处理速度。部分临床试验显示,哌醋甲酯可改善 CRCI 患者的注意力与执行功能,但疗效个体差异较大,且可能存在失眠、焦虑等不良反应,需严格监测^[52]。

5.2.3 抗氧化剂与抗炎药物:抗氧化剂可减轻氧化应激损伤,常用药物包括 N-乙酰半胱氨酸、银杏叶提取物(EGb761)、锌制剂等。研究表明,EGb761 可改善 CRCI 患者的记忆功能,可能与其中的黄酮类成分具有抗氧化、抗炎作用有关^[53]。抗炎药物如非甾体类抗炎药(NSAIDs)可降低炎症反应水平,但目前关于其治疗 CRCI 的研究较少,疗效尚不明确。

5.2.4 中医药干预:中医药干预 CRCI 以“辨证论治”为核心,结合患者证型,采用益气养血、补肾填精、活血化瘀、清热解毒、化

痰开窍等治法,常用中药包括单味药与复方,可有效改善患者认知症状、减轻化疗不良反应,且安全性良好。单味药研究显示,诸多中药具有保护神经元的作用,可用于 CRCI 的干预。例如,人参、黄芪、党参等益气药,可通过增强机体免疫力、减轻氧化应激、抑制神经炎症反应,保护神经元功能,改善患者神疲乏力、记忆力下降等症状。复方治疗多根据证型配伍用药,临床常用复方包括归脾汤、六味地黄丸、补阳还五汤、安宫牛黄丸等。归脾汤具有益气健脾、养血安神的功效,适用于 CRCI 气血亏虚证,可改善患者神疲乏力、健忘失眠、注意力不集中等症状。

6 小结与展望

尽管 CRCI 的研究取得了一定进展,但仍存在诸多未解决的问题,未来研究应聚焦于以下方向:(1) 深入阐明病理机制。利用多组学技术揭示 CRCI 的分子机制,明确不同化疗药物、不同肿瘤类型 CRCI 的特异性机制,为精准干预提供靶点;同时,加强中医药机制研究,探索中药及复方改善 CRCI 的分子靶点,明确中医药与现代医学机制的关联,为中西医结合干预提供理论依据。(2) 开发早期诊断工具。寻找敏感、特异的生物标志物组合,结合人工智能技术构建 CRCI 风险预测模型,实现早期筛查与预警;同时,探索建立统一的 CRCI 中医辨证评估量表,规范中医诊断流程。(3) 研发特效治疗药物。基于病理机制开发针对性药物,如靶向神经反应的小分子抑制剂、促进神经发生的神经营养因子模拟物等,开展大规模随机对照试验验证疗效;同时,加强中医药新药研发,优化中药复方配伍,开发疗效确切、服用方便的中药制剂,推动中医药现代化、标准化。(4) 优化非药物干预方案。探索多模态干预模式(如认知训练联合运动、tPBM 联合药物)的疗效,明确不同干预措施的最佳时机、频率与持续时间;同时,探索中医药外治法与西医非药物干预的联合应用,优化干预方案,提升疗效。(5) 完善临床指南。基于高质量研究证据,制定统一的 CRCI 诊断标准与治疗指南,规范临床管理流程;同时,整合中医药研究证据,将中医药干预纳入 CRCI 临床指南,推动中西医结合规范化治疗。

此外,随着精准医学的发展,基于患者的基因特征、免疫状态、肠道菌群组成等个体差异,制定个性化的化疗方案与 CRCI 预防干预措施,可能成为未来的重要发展方向。同时,加强多学科协作研究,整合肿瘤科、神经内科、心理学、中医学等多个领域的资源,有助于推动 CRCI 研究的突破与临床转化,进一步改善癌症幸存者的生活质量。

参考文献

[1] Xu J, Wan R, Cai Y, et al. Circulating tumor DNA-based stratification strategy for chemotherapy plus PD-1 inhibitor in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(9): 1598-1613. e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.08.013.

[2] Bhimani J, O'Connell K, Ergas IJ, et al. Trends in chemotherapy use for early-stage breast cancer from 2006 to 2019[J]. *Breast Cancer Res*, 2024, 26(1): 101. DOI: 10.1186/s13058-024-01822-9.

[3] Vitiello PP, Rousseau B, Chilà R, et al. Cisplatin and temozolomide combinatorial treatment triggers hypermutability and immune surveillance in experimental cancer models[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(7): 1296-1312.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2025.05.014.

[4] 李闪闪, 魏丹丹, 蒋士卿. 基于藏象理论探讨化疗药的毒性[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(5): 198-205. DOI: 10.13422/

j.cnki.syfjx.20202427

[5] 刘倩欣, 向倩, 张卓, 等. 乳腺癌患者化疗药物不良反应情况及影响因素分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(4): 475-478. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2018.04.023.

[6] 王震寰, 赵莹, 邱婷婷, 等. 曲拉西利在广泛期小细胞肺癌中预防化疗所致骨髓抑制的系统评价与 Meta 分析[J]. *中国新药杂志*, 2025, 34(21): 2344-2352. DOI: 10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.21.014.

[7] Su C, Miao J, Guo J. The relationship between TGF-β1 and cognitive function in the brain[J]. *Brain Res Bull*, 2023, 205: 110820. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2023.110820.

[8] 冯云. 乳腺癌化疗患者认知功能障碍的静息态神经网络研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2019.

[9] 丁妍彬. 中医药干预化疗所致乳腺癌患者认知功能障碍的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.

[10] Kinsley K, Pritchett W. Chemotherapy-induced cognitive impairment[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2023, 27(2): 205-208. DOI: 10.1188/23.CJON.205-208.

[11] 张欣, 袁梦, 岳玉凤. 运动锻炼对乳腺癌患者化疗相关认知障碍干预效果的 Meta 分析[J]. *医药前沿*, 2025, 15(17): 19-24. DOI: 10.20235/j.issn.2095-1752.2025.17.005.

[12] Kim HJ, Jung SO, Kim E, et al. Association of chemotherapy and subjective cognitive impairment in breast cancer patients: Meta-analysis of longitudinal prospective cohort studies[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2022, 57: 102099. DOI: 10.1016/j.ejon.2022.102099.

[13] Oliva G, Giustiniani A, Danesin L, et al. Cognitive impairment following breast cancer treatments: An umbrella review[J]. *Oncologist*, 2024, 29(7): e848-e863. DOI: 10.1093/oncolo/oyae090.

[14] De Rosa N, Della Corte L, Giannattasio A, et al. Cancer-related cognitive impairment (CRCI), depression and quality of life in gynecological cancer patients: A prospective study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 303(6): 1581-1588. DOI: 10.1007/s00404-020-05896-6.

[15] Chovanec M, Kalavska K, Obertova J, et al. Cognitive impairment and biomarkers of gut microbial translocation in testicular germ cell tumor survivors[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1146032. DOI: 10.3389/fonc.2023.1146032.

[16] Zhou Z, Ren J, Liu Q, et al. A nomogram for predicting the risk of cancer-related cognitive impairment in breast cancer patients based on a scientific symptom model[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 14566. DOI: 10.1038/s41598-024-65406-5.

[17] 陈洁, 余君豪, 苏丽, 等. 从“毒损脑络”探析肿瘤相关认知障碍的病机及治疗策略[J]. *北京中医药大学学报*, 2025, 48(5): 717-723.

[18] Schroer AB, Ventura PB, Sucharov J, et al. Platelet factors attenuate inflammation and rescue cognition in ageing[J]. *Nature*, 2023, 620(7976): 1071-1079. DOI: 10.1038/s41586-023-06436-3.

[19] Skurlova M, Holubova K, Kleteckova L, et al. Chemobrain in blood cancers: How chemotherapeutics interfere with the brain's structure and functionality, immune system, and metabolic functions[J]. *Med Res Rev*, 2024, 44(1): 5-22. DOI: 10.1002/med.21977.

[20] Sekeres MJ, Bradley-Garcia M, Martinez-Canabal A, et al. Chemotherapy-induced cognitive impairment and hippocampal neurogenesis: A review of physiological mechanisms and interventions[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12697. DOI: 10.3390/ijms222312697.

[21] 周香莲, 周媛媛, 王丽娜, 等. 老年性轻度认知功能障碍患者运动干预策略的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(12): 1408-1412.

[22] Bagnall-Moreau C, Chaudhry S, Salas-Ramirez K, et al. Chemother-

- apy-induced cognitive impairment is associated with increased inflammation and oxidative damage in the hippocampus [J]. *Mol Neurobiol* , 2019 ,56(10) : 7159-7172. DOI: 10.1007/s12035-019-1589-z.
- [23] Stangler LTB , de Almeida Robatto AA , Galvao Freire PJ , et al. The challenge of chemotherapy-related cognitive impairment: Assessing and managing cognitive decline after cancer treatment [J]. *Ecancer-medicalscience* , 2025 ,19: 1958. DOI: 10.3332/ecancer.2025.1958.
- [24] 金艳 ,傅增辉 ,王春影 ,等.桔梗皂苷 D 通过 Nrf2 和 NF- κ B 抑制 LPS 诱导星形胶质细胞的氧化应激和神经炎症 [J]. *中国免疫学杂志* 2026 42(1) : 58-64.
- [25] Angeli E , Nguyen TT , Janin A , et al. How to make anticancer drugs cross the blood-brain barrier to treat brain metastases [J]. *Int J Mol Sci* , 2019 21(1) : 22. DOI: 10.3390/ijms21010022.
- [26] Dumitru I , Paterlini M , Zamboni M , et al. Identification of proliferating neural progenitors in the adult human hippocampus [J]. *Science* , 2025 ,389(6755) : 58-63. DOI: 10.1126/science.adu9575.
- [27] Leskinen S , Alsalek S , Galvez R , et al. Chemotherapy-related cognitive impairment and changes in neural network dynamics: A systematic review [J]. *Neurology* , 2025 ,104(2) : e210130. DOI: 10.1212/WNL.00000000000210130.
- [28] Pich O , Muinos F , Lolkema MP , et al. The mutational footprints of cancer therapies [J]. *Nat Genet* , 2019 ,51(12) : 1732-1740. DOI: 10.1038/s41588-019-0525-5.
- [29] Cavaletti G , Alberti P , Argyriou AA , et al. Toxic neuropathy consortium of the peripheral nerve society. chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A multifaceted , still unsolved issue [J]. *J Peripher Nerv Syst* , 2019 24(Suppl 2) : S6-S12. DOI: 10.1111/jns.12337.
- [30] 彭奕涵.肠道菌群在化疗相关认知障碍中的作用及其机制研究 [D].长沙:中南大学 2023.
- [31] Onzi GR , D ´ Agustini N , Garcia SC , et al. Pohlmann AR. Chemobrain in breast cancer: Mechanisms , clinical manifestations , and potential interventions [J]. *Drug Saf* , 2022 ,45(6) : 601-621. DOI: 10.1007/s40264-022-01182-3.
- [32] Kalyan M , Tousif AH , Sonali S , et al. Role of endogenous lipopolysaccharides in neurological disorders [J]. *Cells* , 2022 ,11(24) : 4038. DOI: 10.3390/cells11244038.
- [33] 朱小敏 ,陈炜 ,洪煌忠 ,等.基于“脾主运化”探讨肠道菌群在阿尔茨海默病中作用的研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报* , 2025 ,27(4) : 100-104. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.04.019.
- [34] 罗璠 ,张晨阳 ,袁梦琪 ,等.李佩文从“脏神-脑神”辨治乳腺癌化疗相关认知障碍经验 [J]. *中医药导报* , 2023 ,29(11) : 183-185 , 192. DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.11.038.
- [35] Hajj A , Salameh P , Khoury R , et al. Psychometric properties of the 37-item Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog) scale [J]. *Future Oncol* , 2022 ,18(33) : 3741-3753. DOI: 10.2217/fon-2022-0438.
- [36] 丁静 ,吕圣银 ,吴云皎 ,等.癌症相关性认知功能障碍评估工具的研究进展 [J]. *当代护士* , 2025 ,32(20) : 1-4. DOI: 10.19792/j.cnki.1006-6411.2025.20.001.
- [37] 刘希望 ,许乙凯.化疗相关脑损伤的影像学研究进展 [J]. *广东医学* , 2020 41(6) : 642-645. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20193095.
- [38] 游继伟 ,林江南 ,朱欣然 ,等.轻度认知障碍患者海马-杏仁核复合体结构与功能磁共振成像研究进展 [J]. *中国医学计算机成像杂志* , 2025 ,31(6) : 891-896. DOI: 10.19627/j.cnki.cn31-1700/th.2025.06.022.
- [39] Park Y , Kc N , Paneque A , et al. Tau , glial fibrillary acidic protein , and neurofilament light chain as brain protein biomarkers in cerebrospinal fluid and blood for diagnosis of neurobiological diseases [J]. *Int J Mol Sci* , 2024 25(12) : 6295. DOI: 10.3390/ijms25126295.
- [40] Gaetani L , Blennow K , Calabresi P , et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 2019 90(8) : 870-881. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320106.
- [41] Griseta C , Battista P , Castellana F , et al. Serum levels of IL-6 are associated with cognitive impairment in the salus in apulia population-based study [J]. *Heliyon* , 2023 9(3) : e13972. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e13972.
- [42] Nie Y , Chu C , Qin Q , et al. Lipid metabolism and oxidative stress in patients with Alzheimer’s disease and amnesic mild cognitive impairment [J]. *Brain Pathol* , 2024 ,34(1) : e13202. DOI: 10.1111/bpa.13202.
- [43] Paggetti A , Druda Y , Sciancalepore F , et al. The efficacy of cognitive stimulation , cognitive training , and cognitive rehabilitation for people living with dementia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Geroscience* , 2025 ,47(1) : 409-444. DOI: 10.1007/s11357-024-01400-z.
- [44] Dinas PC , Karaventza M , Liakou C , et al. Combined effects of physical activity and diet on cancer patients: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Nutrients* , 2024 ,16(11) : 1749. DOI: 10.3390/nu16111749.
- [45] Wilson OWA , Matthews CE , Wojcik KM , et al. The effects of post-diagnosis recreational aerobic exercise among breast cancer survivors: A systematic review/meta-analysis [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* , 2025 34(8) : 1252-1263. DOI: 10.1158/1055-9965.
- [46] Li S , Wong TWL , Ng SSM. Potential and challenges of transcranial photobiomodulation for the treatment of stroke [J]. *CNS Neurosci Ther* , 2024 30(12) : e70142. DOI: 10.1111/cns.70142.
- [47] Lee TL , Ding Z , Chan AS. Can transcranial photobiomodulation improve cognitive function? A systematic review of human studies [J]. *Ageing Res Rev* , 2023 ,83: 101786. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101786.
- [48] Luo J , Liu R , Luo Y , et al. The high burden of symptoms associated with cognitive impairment in lung cancer patients: A latent class analysis [J]. *Asia Pac J Oncol Nurs* , 2023 ,10(4) : 100200. DOI: 10.1016/j.apjon.2023.100200.
- [49] 张栋亮.“通督解郁”针法治疗卒中后轻度认知功能障碍的临床疗效观察 [D].太原:山西中医药大学 2021.
- [50] 李亚丽 ,夏俊博.基于“中枢-外周-中枢”闭环康复理论经颅磁刺激联合头皮针在首发卒中后认知障碍中的应用 [J]. *广东医学* , 2025 46(7) : 1057-1061. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20243751.
- [51] Fornalik M , Moska S , Gimla M , et al. Donepezil for cancer-related cognitive impairment: Systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Exp Med* , 2025 25(1) : 196. DOI: 10.1007/s10238-025-01708-w.
- [52] Bai L , Yu E. A narrative review of risk factors and interventions for cancer-related cognitive impairment [J]. *Ann Transl Med* , 2021 9(1) : 72. DOI: 10.21037/atm-20-6443.
- [53] 王华 ,张驰 ,张小广.EGB761 改善缺血性脑卒中模型小鼠的认知功能障碍并降低小胶质细胞激活 [J]. *中国药理学通报* , 2024 40(10) : 1872-1878.

(收稿日期: 2026-03-16)