

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.05.010

基于静息态功能磁共振探讨针刺治疗乳腺癌化疗相关认知障碍的脑机制

吴子婷¹, 刘妮², 张亚男², 梁婷婷³, 罗煊之¹, 张青²✉

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 首都医科大学附属北京中医医院; 3. 北京市朝阳区安贞社区卫生服务中心

[摘要] **目的** 基于静息态功能磁共振成像 (rs-fMRI) 探讨针刺治疗乳腺癌化疗相关认知障碍 (CRCI) 的作用机制。**方法** 选取 25 名乳腺癌 CRCI 患者, 以调和气血、补心益智治法进行针刺治疗, 选穴为足三里 (双侧)、血海 (双侧)、膻中、中脘、气海、百会、风府 (双侧)、心俞 (双侧)、通里 (双侧)、照海 (双侧)、谿谿 (双侧), 每周针刺 2 次, 每次间隔 2~3 天, 疗程 8 周。比较针刺前后蒙特利尔评分量表 (MoCA)、简易智力量表 (MMSE)、欧洲癌症研究与治疗组织生命质量问卷 (EORTC QLQ-C30) 量表评分, 并进行 MoCA 量表疗效评价; 治疗前后接受 rs-fMRI 检查, 采用低频振荡振幅、功能连接 (FC) 分析方法, 提取双侧前扣带回、双侧海马、双侧杏仁核、双侧颞极颞中回、双侧颞极颞上回等感兴趣区的 zALFF 平均值进行比较, 并以治疗前后 zALFF 值差异具有统计学意义的脑区为种子点进行基于种子点的 FC 分析。对影像学指标与临床量表进行相关性分析。**结果** 24 名乳腺癌 CRCI 患者完成治疗及随访。治疗后患者 rs-fMRI 检查左侧海马、左侧杏仁核、左侧颞极颞中回的 zALFF 值降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 左侧颞极颞中回与右侧小脑后叶 FC 在针刺治疗后升高 ($t=-5.169$), MoCA 量表总分及视空间与执行、命名、延迟回忆认知评分, MMSE 量表总分, EORTC QLQ-C30 量表情绪评分显著升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。MoCA 总有效率为 58.33%。治疗前后左侧颞极颞中回 zALFF 值差值与 MoCA 总分 ($r=-0.499$, $P=0.015$) 及抽象功能差值 ($r=-0.498$, $P=0.016$) 呈负相关。**结论** 调和气血、补心益智法针刺治疗能够改善乳腺癌 CRCI 患者认知功能, 其机制可能与改善海马、杏仁核和颞叶的功能活动及左侧颞极颞中回和右侧小脑后叶的功能连接相关。

[关键词] 乳腺癌; 针刺; 静息态功能磁共振成像; 化疗相关认知障碍

随着乳腺癌早期诊断技术和治疗水平的提高, 我国女性乳腺癌生存率显著提升^[1], 其生活质量以及能否回归正常工作和生活变得尤为重要。化疗是治疗乳腺癌的一种重要手段, 但有 17%~75% 的癌症化疗患者出现化疗相关认知障碍^[2] (chemotherapy-related cognitive impairment, CRCI), 表现为记忆力、注意力、处理速度和执行功能等方面的下降^[3]。

影像学研究发现, 化疗后患者局部脑区灰质体积密度^[4]、白质完整性^[5]及功能活动异常^[6], 受影响的主要脑区有扣带回^[7]、海马^[8]、额叶^[9]、颞叶^[10]等, 其中前额叶、前扣带回属于执行网络,

海马属于边缘系统, 均与认知功能密切相关, 颞极与语言、命名等认知功能相关。临床观察发现, 前扣带回功能活动改变与患者认知功能下降具有显著相关性^[7], 额叶功能活动改变可能随时间和认知功能的恢复而回到基线水平^[11], 表明脑功能活动改变可能是 CRCI 的发生机制之一, 或能作为评估 CRCI 病情变化的指标。

研究表明, 针刺神经穴位可能通过调节扣带回大脑功能活动来改善认知障碍^[12], 针刺百会能够增加海马与额顶叶之间网络连接从而改善记忆功能^[13]。团队前期研究显示, 调和气血、补心益智法针刺治疗对乳腺癌 CRCI 患者的认知功能有一定改善^[14]。静息态功能磁共振成像 (fMRI) 是最常

基金项目:恩施州科技计划(JCY2019000040)

✉ 通讯作者:zhangqingys@sina.com, (010)87906638

用的、无创的观察脑功能活动的检查方法,本研究基于 fMRI 进行低频振幅 (ALFF) 和功能连接 (FC) 分析,进一步探讨针刺治疗乳腺癌 CRCI 的机制,假设其与改善执行网络、边缘系统和颞极的功能活动、功能连接相关,以前扣带回、海马、杏仁核、颞极颞上回、颞极颞中回为感兴趣区,观察治疗前后感兴趣区的影像学改变,并结合临床认知相关量表的改变,为针刺治疗 CRCI 提供更多临床证据。本研究已获得首都医科大学附属北京中医医院伦理委员会批准,批件号 2022BL-02-072-02。

1 临床资料

1.1 诊断标准

乳腺癌诊断标准:参照《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南》^[15],经组织学或细胞学证实。

认知障碍诊断标准:参照文献 [16] 制定:1) 患者或知情者报告,或有经验的临床医师发现认知损害,存在一个或多个认知功能域损害的客观证据 (蒙特利尔评估量表 (MoCA)^[17] 评分 ≥ 21 分);2) 复杂的工具性日常能力可以有轻微损害,但保持独立的日常生活能力;3) 尚未达到痴呆的诊断 (根据 MMSE 评分^[18],文盲组 ≤ 14 分、非文盲组 ≤ 19 分为痴呆)。

中医辨证标准:参照《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准》^[19]制定,气血失调证:近事遗忘和/或远事遗忘,神疲乏力或少气懒言,语声低怯或咳声无力,倦怠嗜卧,自汗,大便溏或初硬后溏,心悸,面唇不华,爪甲苍白,舌淡胖有齿痕或舌体萎缩,脉沉迟或迟缓或脉虚。

1.2 纳入标准

1) 满足上述诊断标准;2) 年龄 18~75 岁;3) 化疗后 3 年内;4) 轻度认知障碍者,MoCA 评分为 21~26 分;5) 右利手;6) 停用治疗认知障碍药物两周以上;7) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 由甲状腺疾病、脑外伤、药物或酒精中毒引起的认知损害者;2) 有严重失语、抑郁症、精神疾病者;3) 合并严重心、肝、肺、肾功能损害所致的认知减退及造血系统、内分泌系统严重原发病者;4) 服用可影响认知功能的药物者 (如毒麻药、镇静剂等);5) 有颅内占位病变者;6) 有幽闭恐惧症或体内有金属者。

1.4 脱落标准

1) 研究过程中出现严重不良事件,或受试者因肿瘤进展不得不接受手术、放化疗等抗肿瘤治疗,经医生判断应停止临床研究者;2) 研究方案实施中发生了重要偏差,如依从性差等,难以评价治疗效果;3) 受试者在临床研究过程中向主管医生提出退出临床试验者。

1.5 剔除标准

1) 试验中发生任何违背临床试验方案本身的事件;2) 受试者纳入后发现不符合纳入标准或符合排除标准者;3) 受试者违反合并用药规定。

1.6 一般资料

选取北京中医医院肿瘤科门诊 2021 年 12 月 1 日—2022 年 11 月 30 日 25 名乳腺癌化疗后相关认知障碍患者,均为女性,平均年龄 (53.83 $\pm$ 9.76) 岁,受教育时间为 (12.75 $\pm$ 2.47) 年,病程为 (19.46 $\pm$ 9.86) 个月,化疗后时间为 (15.88 $\pm$ 8.61) 个月。

2 方法

2.1 治疗方法

全部患者均予调和气血、补心益智法针刺治疗,选穴:足三里 (双侧)、血海 (双侧)、膻中、中脘、气海、百会、风府 (双侧)、心俞 (双侧)、通里 (双侧)、照海 (双侧)、谿谿 (双侧)。选用 75% 酒精消毒,选用 0.25 mm $\times$ 40 mm、0.25 mm $\times$ 25 mm 的华佗牌一次性无菌针刺针,由 1 名具有 5 年从业经验的针灸医师进行治疗。嘱患者仰卧位,先针刺调和气血组穴:足三里直刺 20~25 mm,小幅度、高频率捻转补法;血海直刺 20~25 mm,大幅度、低频率捻转泻法;膻中针尖向上斜刺 12.5 mm,小幅度、高频率捻转补法;中脘、气海直刺 25~40 mm,小幅度、高频率捻转补法,留针 20 min。出针后令患者俯卧位,针刺补心益智组穴:百会斜刺 5 mm,小幅度、高频率捻转补法;风府沿下颌方向缓慢刺入 12.5~25 mm,大幅度、低频率捻转泻法;心俞斜刺 7.5~12.5 mm,小幅度、高频率捻转补法;谿谿斜刺 12.5~20 mm,小幅度、高频率捻转补法;通里直刺 7.5~12.5 mm,小幅度、高频率捻转补法;照海直刺 12.5~20 mm,小幅度、高频率捻转补法,留针 20 min。每周 2 次,每次间隔 2~3 天,共治疗 8 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 主要观察指标 应用 rs-fMRI 对双侧海马、双侧杏仁核、双侧前扣带回、双侧颞极颞上回、双

侧颞极颞中回等感兴趣脑区的 zALFF、FC 进行观察分析。治疗开始前 1 周内和全部治疗结束后 1 周内完成观察。

设备参数：德国西门子 3.0 (skyra) 磁共振成像仪，20 通道头颈联合线圈。T1 结构像：回波时间 (TE) = 2.25 ms，重复时间 (TR) = 2000 ms，翻转角度 (FA) = 8°，矩阵 = 256 × 256，视野 = 256 × 256 mm²，体素大小 = 1.0 × 1.0 × 1.0 mm³，层数 = 192°。EPI 序列：TE = 30 ms，TR = 2000 ms，FA = 90°，矩阵 = 64 × 64，视野 = 192 × 192 mm²，体素大小 = 3.0 × 3.0 × 3.0 mm³，层数 = 35°。T2 序列：TE = 94 ms，TR = 4000 ms，FA = 150°，矩阵 = 330 × 330，视野 = 220 × 220 mm²，体素大小 = 0.7 × 0.7 × 5 mm³，层数 = 20°。

2.2.2 次要观察指标 1) MoCA 量表^[17]：满分 30 分，内容包括视空间与执行 (5 分)、命名 (3 分)、注意 (6 分)、语言 (3 分)、抽象 (2 分)、延迟回忆 (5 分)、定向 (6 分)。

2) 简易智力量表 (MMSE)^[18]：满分 30 分，包括：定向力 (10 分)，短期记忆 (3 分)，注意力和计算力 (5 分)，回忆能力 (3 分)，语言能力 (9 分)。

3) 欧洲癌症研究与治疗组织生命质量问卷 (EORTC QLQ-C30)^[20]：共 30 个条目，分为 15 个领域，每个领域根据严重程度分别计 1、2、3、4 分，为了使各个领域得分能互相比较，得分需要进一步采用标化处理。其中功能领域标化分 = $[1 - (\text{粗分} - 1) / \text{得分全距}] \times 100$ ，症状领域和总体健康状况领域标化分 = $[(\text{粗分} - 1) / \text{得分全距}] \times 100$ 。本研究仅列出患者表现最明显的 5 项：即情绪、认知、总体健康、疲劳、失眠。治疗开始前 1 周内和全部治疗结束后 1 周内完善量表测评。

2.3 疗效评价标准

疗效评价采用 MoCA 量表疗效标准^[19]。显效：疗效指数 ≥ 20%，有效：12% ≤ 疗效指数 < 20%，无效：-12% ≤ 疗效指数 < 12%，恶化：疗效指数 < -12%。总有效率 = (显效 + 有效) 人数 / 总人数 × 100%。疗效指数 = (治疗后得分 - 治疗前得分) / 治疗前得分 × 100%。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示；不符合正态分布的计量数据采用 $[M (P_{25}, P_{75})]$ 表示。前后对照分析：符合正态分布、方差齐的计量资料采用配对 *t* 检验，不符合正态分布和/或不满足方差齐性的采用 Wilcoxon 符号秩和检验。相关性

分析：符合正态分布的连续变量用皮尔逊相关性分析，不符合正态和/或不连续变量用斯皮尔曼相关性分析。假设检验统一使用双侧检验，以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

磁共振影像数据使用 Micron 软件将 dicom 格式转换为 nii 文件，使用 DPABI 4.3 软件加载的 SPM8.0 进行预处理，对剩余的 230 个时间点的数据进行以下标准化处理：时间校正、头动校正、去除协变量、空间标准化、平滑、去线性漂移、低频滤波。

选择蒙特利尔神经研究所 (MNI) 提供的人脑神经解剖图谱 (AAL) 中双侧海马、双侧杏仁核、双侧前扣带回、双侧颞极颞上回、双侧颞极颞中回共 10 个感兴趣区，使用 DPABI 4.3 软件提取各感兴趣区 ALFF 的平均值，进行 Fisher-Z 转换，得到 zALFF 值。使用 DPABI 4.3 软件以治疗前后 zALFF 值差异具有统计学意义的脑区为种子点进行基于种子点的 FC 分析，即提取种子点的平均时间序列曲线，与全脑其他体素的时间序列曲线作相关分析，得到每个种子点与全脑其他体素的 FC 图，并进行 Fisher-Z 转换，使结果符合正态化分布，然后应用配对 *t* 检验，比较治疗前后的 FC 差异脑区，对结果采用团块水平的 GRF 校正方法 (GRF 校正，体素水平 $P < 0.001$ ，团块水平 $P < 0.05$)。

3 结果

1 名患者入组后第一次磁共振扫描时新发现颅内占位，满足排除标准，予以剔除，余 24 名患者完成针刺治疗及随访。

3.1 24 例乳腺癌患者治疗前后大脑感兴趣区 zALFF 值比较

表 1 示，左侧海马、左侧杏仁核、左侧颞极颞中回的 zALFF 值在针刺治疗后降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。差异性脑区的位置形态如图 1 所示。

3.2 24 例乳腺癌患者治疗前后左侧颞极颞中回 FC 分析

以治疗前后 zALFF 值差异有统计学意义的左侧海马、左侧杏仁核、左侧颞极颞中回为种子点进行 FC 分析，发现左侧颞极颞中回与右侧小脑后叶治疗后 FC 升高 ($t = -5.169$, $P < 0.001$ ，体素水平不校正， $P < 0.001$ ，团块水平采用 GRF 校正， $P < 0.05$)，团块大小为 34 体素，峰值点坐标为 (42, -69, -48)，选取最能展现团块形态大小的坐标点 (35, -72, -44) 制图，见图 2。

表 1 24 例乳腺癌患者治疗前后大脑感兴趣区 zALFF 值比较

Table 1 Comparison of zALFF values in brain regions of interest before and after treatment in 24 breast cancer patients

感兴趣区	治疗前	治疗后	t 值	P 值
左侧前扣带回	-0.136±0.348	-0.144±0.348	0.299	0.767
右侧前扣带回	-0.305±0.025	-0.274±0.031	-1.22	0.234
左侧海马	-0.492±0.030	-0.559±0.026	2.858	0.009
右侧海马	-0.420±0.038	-0.427±0.030	0.221	0.827
左侧杏仁核	-0.299±0.060	-0.434±0.041	3.289	0.003
右侧杏仁核	-0.334±0.039	-0.359±0.419	0.657	0.518
左侧颞极颞上回	0.909±0.482	0.791±0.506	0.722	0.061
右侧颞极颞上回	0.698±0.313	0.684±0.341	0.318	0.754
左侧颞极颞中回	0.279±0.089	0.174±0.086	2.124	0.045
右侧颞极颞中回	-0.007±0.036	-0.200±0.036	0.499	0.623

注：zALFF：低频振荡振幅。

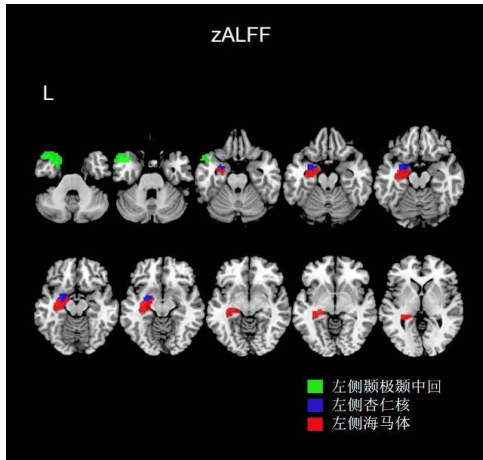


图 1 左侧颞极颞中回、杏仁核、海马体示意图

Figure 1 Schematic representation of the left temporal pole middle temporal gyrus, amygdala and hippocampus

表 2 24 例乳腺癌患者治疗前后 MoCA、MMSE 量表及 EORTC QLQ-C30 量表子项目得分比较

Table 2 Comparison of scores on MoCA, MMSE scale and EORTC QLQ-C30 scale sub-items in 24 breast cancer patients

		before and after treatment		[分, $M(P_{25}, P_{75})$]
量表		治疗前	治疗后	P 值
MoCA	视空间与执行	3 (2, 4)	4 (3, 5)	0.004
	命名	3 (2, 3)	3 (3, 3)	0.025
	注意	5 (4, 6)	5.50 (4.25, 6)	0.166
	语言	2 (2, 3)	3 (2, 3)	0.059
	抽象	2 (1, 2)	2 (1, 2)	0.248
	延迟回忆	2 (1, 3.75)	3 (3, 5)	0.002
	定向	6 (6, 6)	6 (6, 6)	0.317
	总分	23 (21.25, 24)	25.50 (24, 27)	<0.001
MMSE	总分	28 (26.25, 29.75)	30 (29, 30)	0.002
EORTC QLQ-C30	情绪	66.67 (52.08, 91.67)	83.33 (66.67, 91.67)	0.004
	认知	66.67 (50, 83.33)	75 (50, 83.33)	0.284
	疲劳	33.33 (11, 55.67)	22.33 (11, 33.33)	0.027
	失眠	33.33 (33.33, 66.67)	33.33 (33.33, 66.67)	0.189
	总健康状况	75 (60.42, 83.33)	83.33 (66.67, 83.33)	0.139

注：MoCA，蒙特利尔评分量表；MMSE，简易智力量表；EORTC QLQ-C30，欧洲癌症研究与治疗组织生命质量问卷。

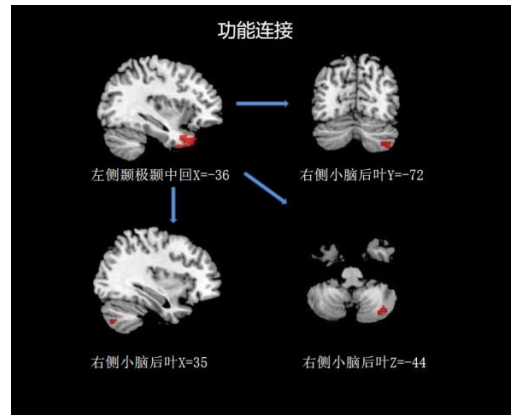


图 2 治疗后左侧颞极颞中回与右侧小脑后叶功能连接示意图

Figure 2 Schematic diagram of the functional connection between the left temporal pole of the middle temporal gyrus and the right posterior cerebellar lobe after treatment

3.3 24 例乳腺癌患者治疗前后 MoCA、MMSE、EORTC QLQ-C30 量表评分比较

表 2 示，治疗后 MoCA 量表总分及视空间与执行、命名、延迟回忆认知评分，MMSE 量表总分，EORTC QLQ-C30 量表情绪评分显著升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.4 MoCA 量表临床疗效结果

24 例针刺治疗乳腺癌 CRCI 的显效、有效各 7 例，均占 29.17%；无效 10 例，占 41.6%，恶化 0 例，总有效 14 例，总有效率为 58.33%。

3.5 影像学指标与量表评分相关性分析

治疗前后左侧颞极颞中回 zALFF 值差值与

MoCA 总分 ($r=-0.499$, $P=0.015$) 及抽象功能差值 ($r=-0.498$, $P=0.016$) 呈负相关。其余影像学指标与量表评分未见明显相关性。

4 讨论

乳腺癌化疗后认知障碍根据临床症状可归属于中医学“善忘”“呆病”“脑髓消”等范畴,属“神”的功能异常。我们认为,气血失调、心神失养是其关键病机。一方面,《脾胃论·省言箴》曰:“气乃神之祖,精乃气之子。”《类经·藏象类》言:“夫精全则气全,气全则神全。”气化精,精养神^[21],气郁、气滞、气虚等气机异常则精亏不能养神。另一方面,气为血之帅,气机异常则血行不畅,或是因肿瘤、化疗导致的血瘀、血虚,以致不能濡养心脉。《素问·灵论兰秘典篇》曰:“心者,君主之官也,神明出焉”,心为神之主,心血濡养异常则心神失养。《灵枢·天年》云:“血气已和,营卫已通,五脏已成,神气舍心,魂魄毕具,乃成为人”,表明气血充盈通畅对心神发挥正常功能的重要作用。治宜调和气血,补心益智。

本研究所选穴位足三里为胃经合穴,功能补气;血海为脾经要穴,擅长行血,脾胃同调,补益后天之本以调气血、充心脉、盈脑髓。另外,脑神失常易致阳明传导失司^[22],冲气上逆扰动神明,选用足三里、血海升降脾胃气血,避免气机紊乱。通里为心经络穴,与心俞、谿谿共同调补心神;照海属少阴肾经,取心肾相交、水火共济之意,又能益肾填精,濡养脑髓。《灵枢·海论》曰:“脑为髓之海,其输上在其盖,下在风府。”《黄帝内经灵枢注证发微》将“其盖”注为百会,与风府一同调理髓海,又属督脉,督脉络脑贯心,为肾精上行至脑髓的通路,针刺百会、风府能促进肾精上输至脑。膻中、中脘、气海属任脉,分理上中下三焦之气。元气自任脉而下,督脉而上,形成升降循环,脾胃枢转其中,使气血能够供养脑窍。

fMRI 是目前研究脑功能的主要神经影像学方法之一,其基本原理是利用氧合血红蛋白与去氧血红蛋白磁性质的差异反映脑区需氧量,从而反映大脑功能活动,通过计算不同脑区间功能活动的相关性可以反应脑区间功能整合或分离。常用分析方法有 ALFF、FC, ALFF 可通过计算体素在静息状态下的自发活动水平反映大脑功能活动,FC 能够反映不同脑区间的功能整合或分离^[23]。

海马和杏仁核是边缘系统的重要组成部分,参

与认知功能调节,与记忆、情绪关系密切^[24],海马参与编码空间记忆^[25],杏仁核参与情绪调节,协助海马巩固情绪记忆^[26]。海马与杏仁核功能与本研究部分穴位的主治相对应,如《针灸大成》载心俞主“心气乱恍惚……语悲泣……健忘”,百会主“心烦闷,惊悸健忘,忘前失后”,风府主“狂走欲自杀”,《针灸甲乙经》言足三里能治“狂歌,妄言,怒”,这些穴位主治的记忆或情志疾病与海马、杏仁核功能相关。现代研究进一步证明针刺百会、风府、中脘等穴位能够改善海马锥体细胞层细胞形态、排列,提高海马 CA1 区脑源性神经营养因子(BDNF),改善大鼠学习记忆功能^[27],电针百会、风池等穴位能够改善焦虑抑郁情绪,调节杏仁核功能连接网络^[28]。

既往研究发现,轻度认知障碍患者海马体功能活动会代偿性升高^[29]。本研究发现,针刺后患者的视空间与执行功能以及情绪得到改善,伴有海马与杏仁核 α ALFF 值降低,提示针刺可能通过改善海马和杏仁核神经元自发活动、减少异常功能活动以改善 CRCI 患者认知功能。化疗可以导致小鼠海马组织结构损伤、树突棘的密度下降,增高神经元细胞凋亡和氧化应激水平,提高海马组织内炎症介质水平^[30],这可能是化疗导致认知障碍出现海马体影像学改变的潜在机制。

颞极与语义认知、命名与识别、语言等功能相关^[31],研究显示,接受了左前颞叶切除术的癫痫患者在术后出现了特定类别的命名障碍^[32]。左侧颞叶是卒中后认知障碍发生损害的关键脑区之一^[33]。本研究发现,乳腺癌 CRCI 患者的左侧颞极颞中回 α ALFF 值在针刺治疗后降低,且差值与抽象和认知功能改变有显著相关性,提示针刺能够改变 CRCI 患者左侧颞极的功能活动,从而改善患者抽象和认知功能。

小脑后叶中灰质体积的减小与视觉空间,言语记忆和执行任务相关^[34]。研究显示,小脑后叶参与了认知障碍的发生^[35-36]。本研究发现,针刺后颞极颞中回与小脑后叶功能连接增加,提示针刺可能通过改善颞极颞中回与小脑后叶的功能连接改善 CRCI 患者的认知功能。从位置上看,小脑后叶位于头部后下方,处在膀胱经和督脉循行路线,膀胱经“从巅入络脑,还出别下项”,督脉“并于脊里,上至风府,入脑上巅”,本研究选用膀胱经之谿谿、心俞,督脉之百会、风府,能够调节经络所过之处,结合研究结果表明小脑后叶功能连接改善,或

与穴方调节膀胱经和督脉经气相关。

综上,“调和气血、补心益智”法针刺治疗能够改善乳腺癌 CRCI 患者的认知功能,其机制可能与改善海马、杏仁核和颞叶的功能活动,以及改善左侧颞极颞中回和右侧小脑后叶的功能连接相关。

本研究存在一定的局限性:在研究设计方面,本研究采用自身前后对照,缺乏空白对照组,不能排除疾病自身变化导致试验结果改变的因素。后续研究将通过扩大样本量和增设对照组进一步探讨“调和气血、补心益智”法针刺对乳腺癌 CRCI 患者的脑效应机制。

利益冲突声明

全部作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 吕威,李帅杰,严青,等. 乳腺癌术后中西医结合治疗的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2022, 29 (33): 28-31,7.
- [2] WEFEL JS, KESLER SR, NOLL KR, et al. B. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of non-central nervous system cancer-related cognitive impairment in adults [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 123-138.
- [3] MAYO SJ, LUSTBERG M, DHILLON HM, et al. Cancer-related cognitive impairment in patients with non-central nervous system malignancies: an overview for oncology providers from the MASCC Neurological Complications Study Group [J]. Support Care Cancer, 2021, 29 (6): 2821-2840.
- [4] LI X, CHEN H, LV Y, et al. Diminished gray matter density mediates chemotherapy dosage-related cognitive impairment in breast cancer patients [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13801-13807.
- [5] TONG T, LU H, ZONG J, et al. Chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer based on MRS and DTI analysis [J]. Breast Cancer, 2020, 27 (5): 893-902.
- [6] MO C, LIN H, FU F, et al. Chemotherapy-induced changes of cerebral activity in resting-state functional magnetic resonance imaging and cerebral white matter in diffusion tensor imaging [J]. Oncotarget, 2017, 8(46): 81273-81284.
- [7] 冯伟,刘同辉,李朋,等. EC-T 化疗后乳腺癌患者大脑自发神经活动异常的静息态功能磁共振成像研究 [J]. 磁共振成像, 2022, 13(6): 56-60.
- [8] APPLE AC, RYALS AJ, ALPERT KI, et al. Subtle hippocampal deformities in breast cancer survivors with reduced episodic memory and self-reported cognitive concerns [J]. Neuroimage Clin, 2017, 14: 685-691. doi: 10.1016/j.nicl.2017.03.004.
- [9] KESLER SR, TANG T, HENNEGHAN AM, et al. Cross-sectional characterization of local brain network connectivity pre and post breast cancer treatment and distinct association with subjective cognitive and psychological function [J]. Front Neurol, 2021, 12: 746493. doi: 10.3389/fneur.2021.746493.
- [10] ZHENG F, CAO P, ZHOU J, et al. Study on neurologic and cognitive dysfunction in breast cancer patients undergoing chemotherapy with RS fMRI imaging [J]. World Neurosurg, 2020: S1878-8750 (20) 32280-4. doi: 10.1016/j.wneu.2020.10.088.
- [11] MCDONLD BC, CONROY SK, AHLES TA, et al. Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(20): 2500-2508.
- [12] 周有君. 基于 ReHo-ROI 针刺心经/心包经对健康受试者 r-fMRI 即刻效应连接的对比分析 [D]. 长沙:湖南中医药大学, 2017.
- [13] 林志诚. 基于静息态功能核磁共振探讨卒中后认知障碍以及针刺百会改善卒中后认知功能的机制研究 [D]. 福州:福建中医药大学, 2014.
- [14] 张玉,张萃,徐晓华,等. 调和气血、补心益智针刺法治疗乳腺癌化疗相关认知障碍气失失调证患者 53 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2019, 60(6): 509-513.
- [15] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2017: 5-6.
- [16] WINBLAD B, PALMER L, KIVIPELTO M, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment [J]. J Intern Med, 2004, 256 (3): 240-246.
- [17] NASREDDINE ZS, PHILLIPS NA, BEDIRIAN V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [18] FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.
- [19] 田金洲,韩明向,涂晋文,等. 血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准 [J]. 北京中医药大学学报, 2000, 42

- (5):16-24.
- [20]万崇华,陈明清,张灿珍,等. 癌症患者生命质量测定量表EORTC QLQ-C30中文版评介[J]. 实用肿瘤杂志, 2005, 20(4):353-355.
- [21]李晓红,宋福印. 基于气血精神辨证理论探讨阵发性房颤的中医复律治疗[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(21): 17-20.
- [22]孙双喜,白小欣. 从中医生理病理角度谈对脑肠轴的认识[J]. 陕西中医, 2017, 38(6): 787-788.
- [23]张琴,侯勇哲,段立刚,等. 静息态功能磁共振在抑郁症伴认知障碍患者中应用的研究进展[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(2): 246-249.
- [24]MCDONALD AJ, MOTT DD. Functional neuroanatomy of amygdalohippocampal interconnections and their role in learning and memory [J]. J Neurosci Res, 2017, 95(3): 797-820.
- [25]LISMAN J, BUZSAKI G, EICHENBAUM H, et al. Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition [J]. Nat Neurosci, 2017, 20(11): 1434-1447.
- [26]RICHTER-LEVIN G. The amygdala, the hippocampus, and emotional modulation of memory [J]. Neuroscientist, 2004, 10(1): 31-39.
- [27]李新华,郭霞,赵立新. 交通任督针刺法对血管性痴呆大鼠CA1区脑源性神经营养因子及学习记忆功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(17): 3160-3164.
- [28]郑成强. 基于rs-fMRI技术的电针对PTSD患者杏仁核功能连接网络影响研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2016.
- [29]LIU X, WANG S, ZHANG X, et al. Abnormal amplitude of low-frequency fluctuations of intrinsic brain activity in Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 40(2): 387-397.
- [30]李菁. 化疗药物对乳腺癌患者认知功能的影响和机制研究[D]. 太原:山西医科大学, 2022.
- [31]HERLIN B, NAVARRO V, DUPONT S. The temporal pole: From anatomy to function-A literature appraisal [J]. J Chem Neuroanat, 2021, 113: 101925. doi: 10.1016/j.jchemneu. 2021. 101925.
- [32]SWANSON SJ, CONANT LL, HUMPHRIES CJ, et al. Changes in description naming for common and proper nouns after left anterior temporal lobectomy [J]. Epilepsy Behav, 2020, 106: 106912. doi: 10.1016/j.yebeh. 2020. 106912.
- [33]刘璐,南茜,谷文龙,等. 脑卒中后认知功能障碍与病灶部位及其他认知功能相关脑病关联性研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(1): 84-88.
- [34]OLIVITO G, LUPO M, IACOBACCI C, et al. Structural cerebellar correlates of cognitive functions in spinocerebellar ataxia type 2 [J]. J Neurol, 2018, 265(3): 597-606.
- [35]梅浩男,马将,史万英,等. 基于静息态fMRI重复经颅磁刺激对低甲状腺激素水平脑卒中后认知障碍患者康复治疗效果分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(11): 932-939.
- [36]史新秀. 血管性认知障碍患者的rs-fMRI研究与药物治疗网状Meta分析[D]. 长春:吉林大学, 2022.

Brain Mechanisms of Chemotherapy-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Treated with Acupuncture: Based on Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging

WU Ziting¹, LIU Ni², ZHANG Yanan², LIANG Tingting³, LUO Xuanzhi¹, ZHANG Qing²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University; 3. Anzhen Community Healthcare Service Center of Chaoyang District, Beijing

ABSTRACT Objective To investigate the mechanism of acupuncture in the treatment of chemotherapy-related cognitive impairment (CRCI) of breast cancer based on resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI).

Method Twenty-five patients with CRCI of breast cancer were included and treated with the acupuncture based on the method of regulating *qi* and blood, nourishing mind and benefiting intelligence; the selected acupoints included Zusanli (ST 36, bilateral), Xuehai (SP 10, bilateral), Tanzhong (CV 17), Zhongwan (CV 12), Qihai (CV 6), Baihui (GV 20), Fengfu (GV 16, bilateral), Xinshu (BL 15, bilateral), Tongli (HT 5, bilateral), Zhaohai (KI 6, bilateral), Yixi (BL 45, bilateral) twice a week, each time interval of 2-3 days, for 8 weeks. The scores of Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-mental State Examination (MMSE), European Cancer Research and Treatment Organization Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) were compared before and after acupuncture, and the effectiveness were evaluated by MoCA scale. The patients received rs-fMRI before and after treatment, and used low-frequency oscillation amplitude and functional connectivity (FC) analysis to extract the mean zALFF values of regions

of interest such as bilateral anterior cingulate gyrus, bilateral hippocampus, bilateral amygdala, bilateral temporal pole middle temporal gyrus, and bilateral temporal pole supramarginal gyrus for comparison, and used the brain regions with statistically significant differences in the pre- and post-treatment zALFF values as the seed points for the seed-point-based FC Analysis. Correlation analyses were performed between the imaging metrics and the clinical scales. **Results** Twenty-four patients with CRCI of breast cancer completed treatment and follow-up. The zALFF values of the left hippocampus, left amygdala, and left temporal pole temporal gyrus in patients' rs-fMRI decreased after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and left temporal pole temporal gyrus and right posterior cerebellar lobe FC were elevated ($t = -5.169$), and MoCA scale total scores and visuospatial and executive, naming, and delayed recall cognitive scores, MMSE scale total scores, and EORTC QLQ-C30 scale mood scores were significantly higher ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The total effective rate of MoCA was 58.33%. The difference in zALFF values of the left temporal pole middle temporal gyrus before and after treatment was negatively correlated with the MoCA total score ($r = -0.499$, $P = 0.015$), as well as the difference in abstract function ($r = -0.498$, $P = 0.016$). **Conclusion** The acupuncture method of regulating *qi* and blood, nourishing mind and benefiting intelligence can improve the cognitive function of breast cancer patients with CRCI, and its mechanism may be related to improving the functional activities of hippocampus, amygdala and temporal lobe, as well as the functional connections of left temporal pole-temporal middle gyrus and right posterior cerebellar lobe.

Keywords breast cancer; acupuncture; resting-state functional magnetic resonance; chemotherapy-related cognitive impairment

(收稿日期: 2023-07-27; 修回日期: 2023-12-11)

[编辑: 王利芬]

(上接第 473 页)

“Inflammation-Cancer” Transformation of Ulcerative Colitis and Its Prevention and Treatment Based on the Method of Regulating *Qi* and Resolving Toxins

YANG Bingwei, CHEN Xue, WANG Chenglei, LI Weidong, HUA Baojin

Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053

ABSTRACT Based on the method of regulating *qi* and resolving toxins, this paper discussed the core pathogenesis of “inflammation-cancer” transformation of ulcerative colitis. It is believed that the disorder of *qi* movement, endogenous pathogenic factors of “heat, stasis and dampness” are cemented in the large intestine, and the pathogenic factors are too excessive to be solved, which will become toxic after a long time and lead to cancerous changes. Clinical prevention and treatment applies the method of regulating *qi* and resolving toxins, and the method of regulating *qi* was proposed as clearing internal *qi*, regulating blood *qi* and strengthening spleen *qi*, so as to clear heat, dissipate blood stasis and dissolve dampness; different methods of regulating *qi* and resolving toxins were flexibly combined according to the pathogenic characteristics of different stages of toxicity, in order to interrupt the process of “inflammation-cancer” transformation of ulcerative colitis.

Keywords ulcerative colitis; disorder of *qi* movement; inflammation; cancer; treat disease before it arises

(收稿日期: 2023-08-29; 修回日期: 2023-12-12)

[编辑: 贾维娜]