

非药物康复干预对乳腺癌患者化疗相关 认知障碍影响的网状Meta分析

李丰旭¹, 柳陆²

(1. 兰州大学第一医院放疗科, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院运营管理部, 兰州 730000)

摘要 目的: 评价非药物康复干预措施对乳腺癌患者化疗相关认知障碍的治疗效果。方法: 检索 Pubmed, Cochrane library, Embase, Web of science, 中国知网, 万方, 维普, CBM 数据库符合研究目的的随机对照试验, 检索时限截止到 2022 年 2 月, 应用 Stata 16.0 软件进行网状 Meta 分析。结果: 纳入研究 22 项, 共 10 种非药物干预方法, 并且纳入的研究均未报告显著不良事件, 表明这 10 种非药物干预措施对于治疗化疗相关认知障碍是安全的。网状结果显示, 相比于常规护理, 最有效的干预措施排序为正念疗法、认知训练。结论: 非药物康复干预对乳腺癌化疗相关认知障碍的治疗安全有效, 其中正念疗法和认知训练的干预效果可能最佳, 这一结果为临床决策提供了循证数据支持, 未来需进行更多高质量研究探索最佳性价比的干预措施。

关键词 非药物干预; 乳腺癌; 化疗相关认知功能障碍; 网状 Meta 分析

中图分类号: R473.73 文献标识码: A 文章编号: 2095-9664(2024)01-0012-09

Non-pharmacological interventions for chemotherapy-related cognitive impairment in breast cancer patients: a network meta-analysis

LI Fengxu, LIU Lu

(1. Department of Radiation Oncology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Operation Management, The First hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Corresponding author: LIU Lu, Email: 13919815128@163.com

Abstract Objective: To assess the effectiveness of non-pharmacological interventions on chemotherapy-related cognitive impairment in breast cancer patients. **Methods:** Pubmed, Cochrane library, Embase, Web of science, CNKI, Wanfang, VIP, and CBM database were searched for randomized controlled trials that meet the research purpose, which was conducted from the inception of database to February 2022, and network meta-analysis was performed by Stata 16.0 software. **Results:** Twenty-two studies were included, involving 10 non-pharmacological interventions, and none of the included studies reported significant adverse events, indicating that these 10 non-pharmacological interventions are safe for the treatment of chemotherapy-related cognitive impairment. The network results showed that, compared with usual care, the most effective interventions were mindfulness therapy and cognitive training. **Conclusions:** Non-pharmacological interventions are safe and effective for the treatment of breast cancer chemotherapy-related cognitive impairment, among which mindfulness therapy and cognitive training may have the best effect. This result provides evidence-based data support for clinical decision-making, more high-quality studies should be required to get interventions with the best cost performance explored in the future.

Key words non-pharmacological interventions; breast cancer; chemotherapy-related cognitive impairment; network meta-analysis

乳腺癌作为女性最常见的恶性肿瘤, 其化疗是目前最主要的治疗方法之一, 能够显著降低复发风

险^[1], 使平均 5 年生存率高达 90%^[2]。而化疗相关认知障碍 (chemotherapy-related cognitive impairment,

CRCI)是公认的长期副作用,其发生率约为16%~75%^[3],表现更倾向于认知改变,包括记忆、注意力、语言和执行功能困难^[4-5]。当治疗结束,大多数人重返社会需依赖认知完整性来适应社会并与其他人互动时,就会发现严重影响生活质量^[6]。目前,对于影响化疗相关认知障碍的机制还尚不明确,但每种化疗药物都有其自身对认知的影响,并且临床上大多数患者采用多药联合化疗方案,进一步表明了这种认知障碍发病机制的多维性,从而使得具有特定靶向作用机制的药物干预受到诸多限制^[7-8]。此外,药物干预往往也会产生副作用,如对大脑可塑性产生不利影响^[9],目前不推荐通过药物治疗化疗相关认知障碍。因此,众多研究倾向于探索非药物干预对化疗相关认知损害的治疗效果,旨在改善执行功能和信息处理速度等^[10]。但以往的研究^[11-13]大多集中于评估不同措施与常规护理的比较效果,缺少比较不同干预方法的循证研究,并且关于非药物干预的最佳方案也缺少推荐证据。网状Meta分析的属性是可以进行直接和间接的比较,实现多个不同措施之间的评估比较效果,以及对相关措施进行综合排序。因此,本研究被用来比较各种非药物干预措施的有效性,通过网状Meta的优势,从而为临床决策提供基于证据的数据支持。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究类型为随机对照试验(randomized control trial, RCT);②研究对象为乳腺癌化疗相关认知障碍患者;③试验组采取非药物干预措施,观察组一般采取常规护理;④结局指标包括认知功能评估,评估量表限制为癌症治疗功能评估-认知能量表(Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive, FACT - Cog)、认知失败问卷(Cognitive Failure Questionnaire, CFQ)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)。

排除标准:①重复发表的文献;②语言为非中、英文文献;③文献内容数据不全或不能获取全文;④研究类型不符合的文献。

1.2 文献检索

计算机检索Pubmed, Cochrane library, Embase, Web of science等英文数据库,以及中国知网,万方,维普, CBM等中文数据库,检索时限从建库截止到2022年2月,同时追踪综述中纳入的有关文献。中

文检索词:认知障碍/认知损害/认知受损/认知功能障碍/认知功能受损/认知功能损害,乳腺癌/乳腺肿瘤/乳癌。英文检索词:cognition disorders/cognitive impairment/ cognitive dysfunction, breast neoplasms/ breast cancer/ breast tumoror / breast carcinoma,检索均采用主题词与自由词相结合。

1.3 文献筛选与资料提取

根据纳入与排除标准,由2名研究员使用Endnote X9文献管理软件独立进行文献筛选,当意见不一致时,由双方讨论确定,必要时由第三方参与讨论决定。使用Excel表格提取以下纳入研究资料:包括①基本信息:作者、发表年份、国家;②研究对象的基本特征:样本量、年龄、干预措施等;③结局指标。

1.4 文献质量评价

本研究依照Cochrane系统评价手册的标准进行所有纳入研究的质量评价^[14],由2名研究人员根据统一的质量评价标准对每篇文献进行独立的质量评价,当意见不同时进行讨论或由第3名研究人员决定。评价包括:随机分配方法的产生;分配隐藏;盲法的实施;结果数据的完整性;研究结果是否被选择性报告;以及其他偏倚等。如果上述标准完全符合,任何偏倚的可能性都是最小的,并被评为A级;如果上述质量标准部分符合,偏倚的可能性是中等的,并被评为B级;如果与上述质量标准完全不符合,偏倚的可能性很高,评级为C。

1.5 统计学分析

采用统计软件Stata 16.0进行数据分析,基于频率理论的分析框架,采用随机效应模型对效应量进行分析,制作网络关系图、森林图和有效排序图,通过创建漏斗图检验发表偏倚。标准化均数差(standardized mean difference, SMD)被选为效应指标,并提供效应量的95%置信区间(95%CI)。不一致性也进行了检验,如果 $P>0.05$,则采用一致性模型进行分析。通过累积排序概率图下的面积(Surface Under the Cumulative Ranking, SUCRA)呈现每个干预措施成为最佳的可能性。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索至2022年2月,共获得文献4446篇,采用Endnote软件去除1421篇重复文献,然后浏览标题和摘要,排除明显不符合的文献,再阅读其余的69

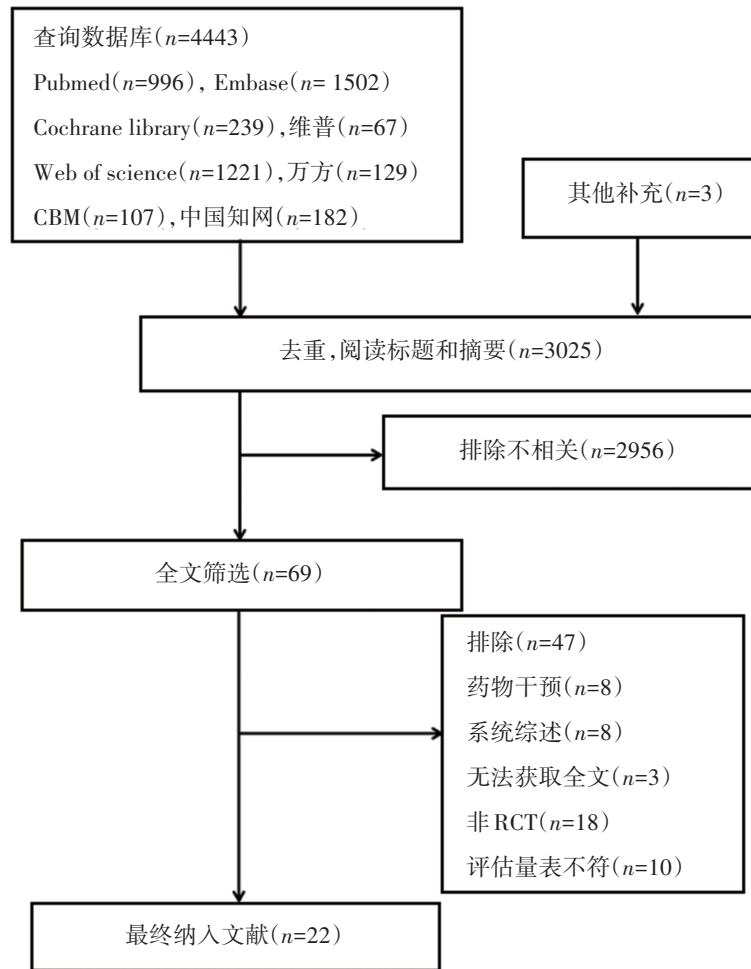


图1 文献筛选流程图

篇文献全文,去除47篇与纳排标准不符合的文献,最终纳入文献22篇,见图1。

2.2 纳入研究基本特征

共纳入22篇研究,其来自9个国家,样本量共计1474例,文献的发表年限为2012–2021年。6项研究^[21,23-25,27,33]没有进行随访,4项研究^[15,17,18,26]在干预后2个月随访,2项^[16,32]在干预后1个月随访,2项分别在干预后6个月^[20]和3个月^[30]随访,其他未说明具体时间。目前用于改善乳腺癌化疗相关认知障碍的非药物措施有认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)、认知训练、正念疗法(冥想、接纳与承诺疗法)、补充运动疗法(瑜伽、气功/太极)、认知康复训练、运动干预(有氧、高强度间歇)、健康教育、中医干预(针刺、穴位按摩、刮痧)、音频训练和常规护理。其中,13项研究^[13,15-16,18-22,27-29,33,34]使用FACT - Cog、6项^[24-26,30,32,35]使用MoCA、3项^[17,23,31]使用CFQ评估认知功能。详细内容见表1。

2.3 文献质量评价结果

文献质量评价结果显示,评定为B级的研究^[13,15-17,19,22-27,29-33,35]有17项,5项^[18,20,21,28,34]评定为C级。8项研究^[13,15,18,21,25,30-32]描述了特定的随机化方式,主要包括计算机序列,随机数表方法等;仅1项研究^[33]说明了分配隐藏方式,因研究性质原因,很难实现双盲法,4项研究^[15,19,29,31]被评为低风险,13项没有具体描述,对结果测量评价中,6项研究^[17-19,22,27,28]被评为低风险,11项没有具体描述,其他偏倚不清楚。具体见表2。

2.4 网状关系图

网状关系图的节点代表每个干预措施,节点越大表示该措施包括的样本量越大,连接两个节点的线条越粗代表比较这两项措施的研究数量越多。结果显示,纳入的干预措施共10种,认知训练、中医干预与常规护理比较的研究最多;正念疗法、运动干预与常规护理比较的研究较多;CBT、补充运动疗

表1 研究基本特征($n=22$)

纳入研究 (第一作者)	发表年份	国家/地区	样本量(T1/ C/T2例)	失访 (例)	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)		干预措施		结局 测量
					T	C	T1/T2	C	
Von Ah ^[15]	2012	USA	26/29	0	55.19±7.58	57.21±9.80	认知训练	常规护理	①
Milbury ^[16]	2013	USA	23/24	6	53±6.6	54.1±8.6	正念疗法	常规护理	①
Damholdt ^[17]	2016	丹麦	77/59	7	54.98±8.51	54.56±8.74	认知训练	常规护理	②
Ferguson ^[18]	2016	USA	22/18	1	54±12.82	55.61±11.39	CBT	常规护理	①
Larkey ^[19]	2016	USA	42/45	1	57.7±8.94	59.8±8.93	补充运动疗法	常规护理	①
Park ^[20]	2017	韩国	27/27	0	8±29.6	9±33.3	认知训练	常规护理	①
Wyant ^[21]	2017	华盛顿	8/7	*	57±5.56	51.71±6.9	认知训练	常规护理	①
Campbell ^[22]	2018	加拿大	10/9	0	53.2±7.0	51.4±5.1	运动干预	常规护理	①
Gokal ^[23]	2018	英国	25/25	*	52.08±11.7	52.36±8.9	运动干预	常规护理	②
高俊 ^[24]	2018	唐山	40/40	*	-		音频训练	常规护理	③
宋琼 ^[25]	2018	唐山	40/40	*	52.1±10.1		音频训练	常规护理	③
张萃 ^[26]	2018	北京	48/45	2	41.5±9.12	39.6±9.45	中医干预	常规护理	③
王芳 ^[27]	2018	襄阳	38/38	*	48.2±7.6	47.1±7.5	CBT	常规护理	①
Tong ^[28]	2018	中国	39/36	5	43.11±4.23	42.26±4.42	中医干预	常规护理	①
Dos Santos ^[13]	2019	法国	55/56	0	51.7±9.25	50.9±1.25	认知康复训练	认知训练	①
Myers ^[29]	2019	USA	19/11/20	0	53.68±11.19		补充运动/运动干预	常规护理	①
张玉 ^[30]	2019	北京	53/51	0	45.08±5.97		中医干预	常规护理	③
Van der ^[31]	2020	比利时	18/15	0	43.89±6.03	47.4±5.45	正念疗法	常规护理	②
金艾香 ^[32]	2020	杭州	24/23	0	47.92±11.41	47.83±8.18	中医干预	常规护理	③
Shari ^[33]	2021	马兰西亚	30/30	*	46.13±8.22	48.27±7.81	正念疗法	常规护理	①
陆瑶 ^[34]	2021	广州	31/35	4	46.91±9.26		中医干预	健康教育	①
杨柳 ^[35]	2021	陕西	48/48	0	52.4±4.1	52.8±4.4	认知康复训练	认知训练	③

注:T:干预组;C:对照组;*:没有随访;①癌症治疗功能评估-认知功能量表(FACT-Cog)、②认知失败问卷(CFQ)、③蒙特利尔认知评估表(MoCA)。

法、音频训练与常规护理比较,认知康复训练与认知训练比较的研究较少。运动干预、补充运动疗法和常规护理形成闭环,说明既有直接比较,也存在间接比较。不同非药物干预方法的网络图见图2。

2.5 网状Meta分析结果

2.5.1 不一致性检验 两组间的不一致性检验无显著性差异($P>0.05$),表明直接比较和间接比较的结果是一致的,采用一致性模型分析。

2.5.2 不同干预措施网状分析结果 研究纳入22篇文章分析了非药物干预方法对乳腺癌患者化疗相关认知障碍的治疗效果,共包括10种干预措施。网状结果表明,正念疗法、认知训练、音频训练与常规护理比较,差异具有统计学意义[SMD=-1.04, 95%CI(-1.90, -0.32); SMD=-0.03, 95%CI(-1.40, -0.02); SMD=-3.37, 95%CI(-5.33, -1.42)]($P<0.05$);认知训练与认知康复训练比较有统计学差异[SMD=-1.98, 95%CI(-3.91, -0.05)];正念疗法、认

知训练、补充运动疗法、运动干预、CBT、常规护理与音频训练比较差异有统计学意义($P<0.05$);其他比较均无统计学差异(表3)。

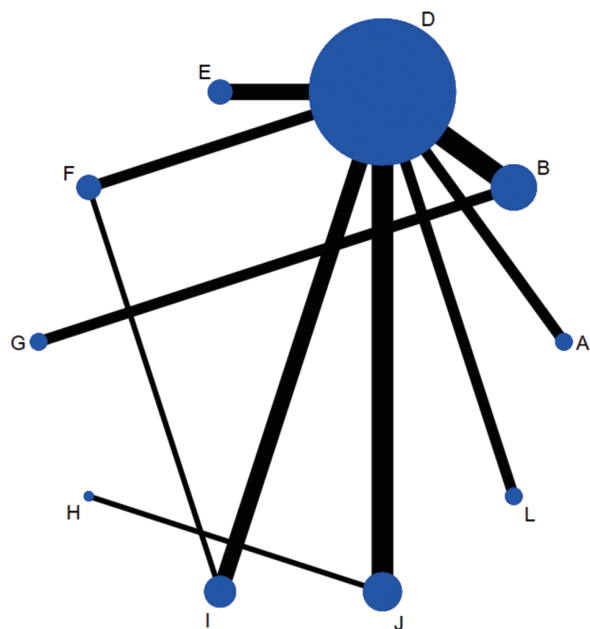
SUCRA值范围从0到100,其值越接近100,说明干预效果越好;平均排序值代表排序结果,其排序值越小,越有可能成为目前最佳的干预方式。结果显示,不同非药物干预改善乳腺癌患者CRCI的优劣排序为:正念疗法(SUCRA=76.0)、认知训练(SUCRA=70.0)、常规护理(SUCRA=69.7)、补充运动疗法(SUCRA=66.0)、运动干预(SUCRA=65.0)、CBT(SUCRA=54.6)、中医干预(SUCRA=36.6)、健康教育(SUCRA=36.2)、认知康复训练(SUCRA=21.7)、音频训练(SUCRA=4.2)(图3)。结合网状分析结果和SUCRA值,正念疗法可能是治疗乳腺癌化疗相关认知障碍的最佳干预措施,其次是认知训练。

2.6 发表偏倚

所纳入研究在漏斗图红线两侧分布较不对称,

表2 文献质量评价结果

研究	随机序列产生	分配隐藏	盲法		结果数据的完整性	选择性报告	其他偏倚	等级评定
			研究对象	结果测量				
Von Ah等 ^[15]	随机化列表	不清楚	低风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
Milbury等 ^[16]	只提及随机	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
Damholdt等 ^[17]	只提及随机	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	B
Ferguson等 ^[18]	计算机序列	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	C
Larkey等 ^[19]	只提及随机	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	B
Park等 ^[20]	高风险	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚	C
Wyant等 ^[21]	计算机序列	不清楚	高风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚	C
Campbell等 ^[22]	只提及随机	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	B
Gokal等 ^[23]	只提及随机	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
Tong等 ^[28]	只提及随机	不清楚	高风险	低风险	低风险	低风险	不清楚	C
Dos Santos等 ^[13]	计算机序列	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
Myers等 ^[29]	只提及随机	不清楚	低风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
Van der等 ^[31]	随机化数字	不清楚	低风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
Shari等 ^[33]	只提及随机	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
王芳等 ^[27]	只提及随机	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚	B
高俊等 ^[24]	只提及随机	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
宋琼等 ^[25]	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
张萃等 ^[26]	只提及随机	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
张玉等 ^[30]	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
金艾香等 ^[32]	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B
陆瑶等 ^[34]	只提及随机	不清楚	高风险	高风险	低风险	低风险	不清楚	C
杨柳等 ^[35]	只提及随机	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚	B



注:A:CBT;B:认知训练;D:常规护理;E:正念疗法;F:补充运动疗法;G:认知康复训练;H:健康教育;I:运动干预;J:中医干预;L:音频训练。

图2 不同非药物干预乳腺癌CRCI比较的网状关系图

表示可能存在发表偏倚或小样本效应。见图4。

3 讨论

3.1 乳腺癌患者CRCI的干预研究现状

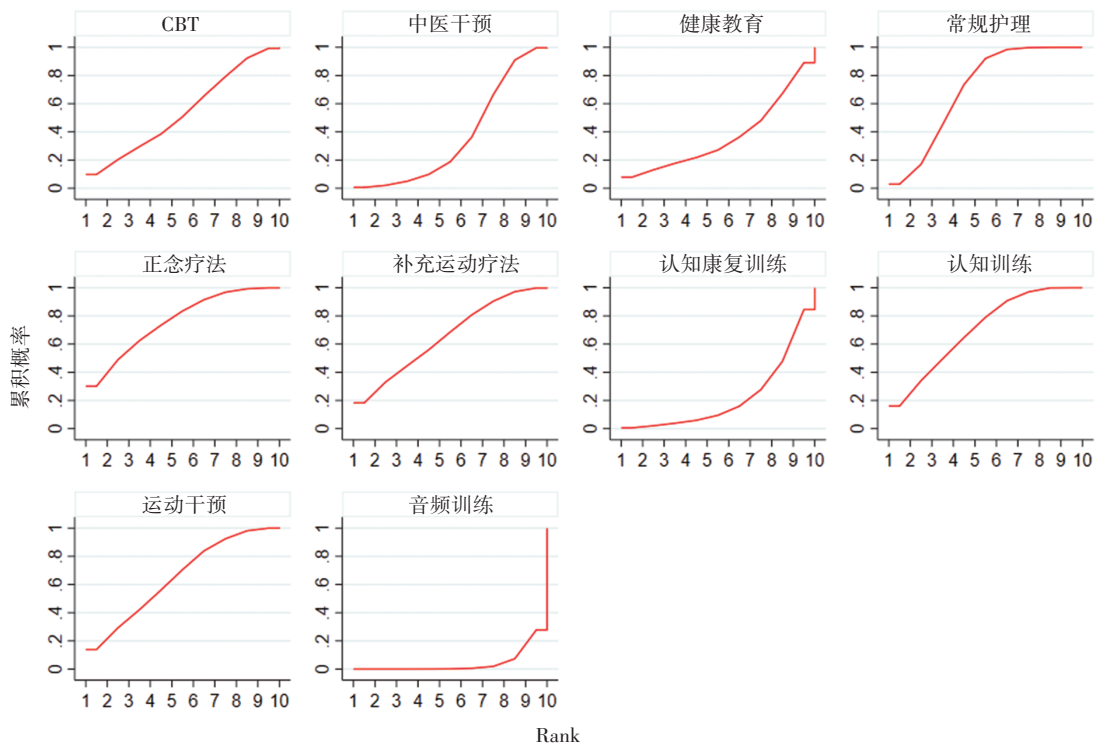
CRCI是指非神经系统癌症患者因接受化疗而出现的认知受损,表现为记忆、注意力、执行功能及信息处理速度的障碍^[36],这可能会影响到他们重返工作、接受教育、职业的发展和成就,也可能让他们对癌症治疗的利与弊产生怀疑^[37]。随着乳腺癌规范化诊疗的推进,其患者生存率正在稳步上升^[38],同时CRCI的患者数量也在增加。基于此,寻求CRCI的康复干预措施尤为重要^[38]。目前,对于化疗相关认知障碍的潜在机制尚不明确^[7],并且由于使用的药物、剂量和对治疗时间选择的多样性,以及内分泌介导效应等混杂因素,使得评估影响认知障碍的确切机制变得更加困难,因此,目前通过靶向药物治疗的想法还不成熟,而且关于药物干预在CRCI中的潜在作用的数据也很少。有研究显

表3 不同非药物干预改善乳腺癌患者CRCI的联赛表[SMD(95%)]

干预措施	正念疗法	认知训练	常规护理	补充运动疗法
认知训练	-0.26(-2.38, 1.85)	-	-	-
常规护理	-1.04(-1.90, -0.32)	-0.03(-1.40, -0.02)	-	-
补充运动疗法	-0.33(-2.78, 2.12)	-0.07(-2.36, 2.23)	-0.04(-1.88, 1.80)	-
运动干预	-0.38(-2.62, 1.87)	-0.11(-2.20, 1.97)	-0.08(-1.65, 1.48)	-0.05(-2.17, 2.07)
CBT	-0.76(-3.25, 1.74)	-0.49(-2.85, 1.86)	-0.46(-2.38, 1.45)	-0.43(-3.08, 2.22)
中医干预	-1.35(-3.46, 0.75)	-1.09(-3.03, 0.84)	-1.06(-2.42, 0.30)	-1.03(-3.31, 1.26)
健康教育	-1.62(-5.05, 1.82)	-1.35(-4.69, 1.98)	-1.32(-4.36, 1.71)	-1.29(-4.84, 2.26)
认知康复训练	-2.24(-5.11, 0.62)	-1.98(-3.91, -0.05)	-1.95(-4.32, 0.42)	-1.91(-4.92, 1.09)
音频训练	-3.67(-6.20, -1.14)	-3.40(-5.79, -1.01)	-3.37(-5.33, -1.42)	-3.34(-6.02, -0.65)

干预措施	运动干预	CBT	中医干预	健康教育	认知康复训练
认知训练	-	-	-	-	-
常规护理	-	-	-	-	-
补充运动疗法	-	-	-	-	-
运动干预	-	-	-	-	-
CBT	-0.38(-2.85, 2.09)	-	-	-	-
中医干预	-0.98(-3.05, 1.10)	-0.60(-2.94, 1.75)	-	-	-
健康教育	-1.24(-4.66, 2.18)	-0.86(-4.45, 2.72)	-0.26(-2.98, 2.45)	-	-
认知康复训练	-1.87(-4.71, 0.97)	-1.49(-4.53, 1.56)	-0.89(-3.62, 1.84)	-0.63(-4.48, 3.23)	-
音频训练	-3.29(-5.80, -0.79)	-2.91(-5.64, -0.18)	-2.31(-4.69, 0.07)	-2.05(-5.66, 1.56)	-1.42(-4.50, 1.65)

注:95%CI不包括0表示差异有统计学意义。



Graphs by Treatment

图3 不同非药物干预比较的结果排序

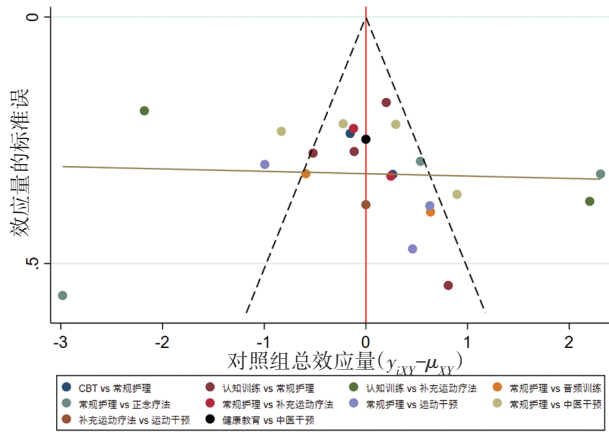


图4 不同非药物干预对乳腺癌患者CRCI影响比较的漏斗图

示^[15,17,19-23],非药物干预包括认知训练和运动干预等似乎对改善CRCI有益。近年来,已有大量新数据发现不同非药物干预方法^[13,24-26,30,32,35]对CRCI的影响,其效果各有益处,但孰优孰劣尚不清楚,因此,本研究采用网状meta分析的优势评估不同干预措施的比较效果,并进行综合排序,旨在为医疗决策提供数据支持。

3.2 不同非药物干预对乳腺癌患者CRCI的影响

网状结果显示,正念疗法可能是改善乳腺癌CRCI的最佳措施。它是一种减轻认知障碍症状的干预方法^[12],可以增强身体、心理状态对周围环境的意识反馈,并具有增强控制注意力的能力。是一种安全、低成本的多症状治疗方法,可在临床环境之外单独实施,有较高的患者接受度,而且对于各种不同身体机能状况的患者来说,更具成本效益^[16],适用于多样化的人群。本研究包括的正念疗法有冥想和接纳与承诺疗法^[31,33],这些能诱导人体减压和调节注意力,改善认知能力,也在探索化疗诱导认知改变的潜在机制中发挥作用。

以往的研究^[15,17,20-21]对于认知训练在改善乳腺癌患者CRCI方面存在争议,但仍然在记忆和注意力改善方面显示出益处,在长期随访中也观察到这些影响。同样我们的分析结果显示,当正念疗法的实施条件受限时,可以考虑认知训练作为改善CRCI的主要手段,这与Zeng等^[8]的研究结果一致。更重要的是,其干预效果具有临床显著性,表现为改善认知表现、症状困扰(情绪障碍、焦虑和疲劳)以及生活质量^[15]。它^[39]作为一种改善认知缺陷的行为疗法,其^[20]主要通过不断的认知练习来恢复认知功

能,这些练习涉及到重复的技能练习、注意力、记忆和执行功能等领域,对实施设备及专业人员的知识储备有一定要求。

此外,网状Meta结果显示,运动疗法、认知行为干预对CRCI改善的效果相对有限。经过分析,我们认为可能原因是现阶段探索干预CRCI的研究较少,并且因小样本效应量、结果测量工具敏感性不足等导致没有检测到干预效应。既往有研究报道^[23],尽管运动干预对认知功能的客观测量没有影响,但发现体育活动时间与认知功能之间存在一定的剂量依赖关系。另外,Campbell等^[22]的研究结果影响虽不显著,但也支持运动干预改善乳腺癌CRCI的潜力。2021年一篇综述也报告^[38],运动作为一种低成本且可持续的简便方法,可能在改善CRCI方面发挥作用,常见的干预方案包括有氧运动、高强度间歇训练和补充运动疗法等。因此,未来有必要开展更大样本研究,进一步发掘运动疗法在改善CRCI方面的价值。认知行为干预是从CRCI产生的原因出发,提出的针对性措施。关于化疗药物的神经毒性作用,只能尽可能在化疗方案制定中采取预防措施,干预的核心是通过心理疗法减轻患者的不良情绪,一方面主要针对患者进行健康教育,并提供心理支持,使其更客观的认识化疗,减少因对化疗抗拒、恐惧等所导致的精神情绪异常,同时情绪也可以影响内分泌介导效应。另一方面,主要针对CRCI的注意力和记忆问题进行行为干预。综合考虑认为针对性认知行为干预对改善乳腺癌CRCI具有积极意义,值得临床考虑,但训练方法缺乏标准且较难掌握,患者依从性不足,今后需更多研究证实效果。

现代研究证明,针刺、刮痧、穴位按摩等中医干预可以通过影响中枢神经递质^[30]、调节细胞因子^[34]、诱导神经组织兴奋^[32]等环节改善认知功能。张等^[30]的研究表明针刺治疗在改善乳腺癌患者CRCI方面具有明显的优势,同时还可以改善化疗相关的症状困扰,且有明显的远期疗效;Tong等^[28]的研究也证明针刺对CRCI的治疗有效,但小样本量不足以为结论提供强有力的支持。坚持头部刮痧可能在一定程度上对认知功能的改善有效,同样由于研究例数较少,不能充分代表患者群体,研究结果的可信度存在偏倚^[34]。因此针刺、刮痧、穴位按摩等中医干预方式具备副作用小、易执行及成本低的优势,具有推广及应用的必要性,在今后的工作

中,可结合实践进一步探索。

认知康复训练是基于虚拟现实技术在临床上开展的新技术,主要通过情景模拟锻炼患者的认知能力,相关研究^[1,35]也证明其改善乳腺癌CRCI方面的有效性,但对实施过程中各个科室的协同参与及专业水平要求高。而TOMATIS音频转换训练也是用于改善认知功能的新方法,在国外已被成功用于卒中后认知障碍患者^[40]。近期研究指出^[24-25],高低频率音频刺激可使大脑皮质兴奋并激活内部神经网络,也可增加神经营养因子,改变神经递质水平,从而提高认知能力,但主要改善患者的记忆功能。另外,干预周期较长,患者容易产生疲惫心理,导致依从性差。虽然我们的网状结果显示,新技术训练与常规护理比较没有差异,但考虑到这些研究正处于起步阶段,由于研究资源有限,总样本量偏小等原因,后续研究可弥补局限性进行实施,以进一步评价干预效果。

3.3 本研究的局限性

本研究的结果为指导临床实践提供了数据支持,但也存在局限性:在一些研究中,随机化方法,分配隐藏方式的描述不清楚,可能存在偏倚;在一些研究中,随机化的方法,分配隐藏方式的描述不清楚,可能存在偏见;部分研究存在阳性结果易于发表的情况,容易影响结论的准确性;此外,纳入的RCT多在单中心开展且样本量较少,未来应进行多中心、大样本的高质量研究;由于其他结局指标的评估工具较为分散,本研究限定为FACT-Cog、MoCA和CFQ,可能存在选择性偏倚。

当前证据显示,正念疗法和认知训练在改善乳腺癌化疗相关认知障碍方面具备优势,其中正念疗法的可能疗效最佳,其次是认知训练,两者均无任何不良事件,这一结果为临床决策提供了数据支持。建议开展更多的非药物干预措施来改善乳腺癌CRCI效果直接比较的RCT,以弥补间接比较的不足,重点是经济成本效益比较,干预措施旨在实现最佳性价比。

参考文献

- [1] 陈肖敏,金艾香,朱慧,等.虚拟认知康复训练在乳腺癌化疗相关认知障碍患者中的应用[J].中华护理杂志,2019,54(5):664-668.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [3] Janelins MC, Kohli S, Mohile SG, et al. An update on cancer- and chemotherapy- related cognitive dysfunction: current status [J]. Semin Oncol, 2011, 38(3): 431.
- [4] Vitali M, Ripamonti CI, Roila F, et al. Cognitive impairment and chemotherapy: a brief overview [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 118: 7-14.
- [5] Wefel JS, Vardy J, Ahles T, et al. International cognition and Cancer task force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(7): 703-708.
- [6] Henderson FM, Cross AJ, Baraniak AR. A new normal with chemobrain: Experiences of the impact of chemotherapy - related cognitive deficits in long - term breast cancer survivors [J]. Health Psychol Open, 2019, 6(2): 2055102919832234.
- [7] Floyd R, Dyer AH, Kennelly SP. Non - pharmacological interventions for cognitive impairment in women with breast cancer post - chemotherapy: A systematic review [J]. J Geriatr Oncol, 2021, 12(2): 173-181.
- [8] Zeng Y, Dong J, Huang M, et al. Nonpharmacological interventions for cancer-related cognitive impairment in adult cancer patients: A network meta-analysis [J]. Int J Nurs Stud, 2020, 104: 103514.
- [9] Gehring K, Roukema JA, Sitskoorn MM. Review of recent studies on interventions for cognitive deficits in patients with cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2012, 12(2): 255-269.
- [10] Von Ah D, Habermann B, Carpenter JS, et al. Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors [J]. Eur J Oncol Nurs, 2013, 17(2): 236-241.
- [11] Baydoun M, Oberoi D, Flynn M, et al. Effects of Yoga-Based Interventions on Cancer-Associated Cognitive Decline: a Systematic Review [J]. Curr Oncol Rep, 2020, 22(10): 100.
- [12] Cifu G, Power MC, Shomstein S, et al. Mindfulness-based interventions and cognitive function among breast cancer survivors: a systematic review [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1163.
- [13] Dos Santos M, Hardy - Léger I, Rigal O, et al. Cognitive rehabilitation program to improve cognition of cancer patients treated with chemotherapy: A 3-arm randomized trial [J]. Cancer, 2020, 126(24): 5328-5336.
- [14] 陈孟林,文集,谢林伸,等.地黄叶总苷治疗糖尿病肾病的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2021,21(11): 1293-1298.
- [15] 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, 2019, 183(1-2): 1-11.

- 2012,135(3):799-809.
- [16] Milbury K, Chaoul A, Biegler K, et al. Tibetan sound meditation for cognitive dysfunction: results of a randomized controlled pilot trial [J]. *Psychooncology*, 2013,22(10):2354-2363.
- [17] Damholdt MF, Mehlsen M, O'Toole MS, et al. Web-based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive complaints - a randomized controlled trial [J]. *Psychooncology*, 2016,25(11):1293-1300.
- [18] Ferguson RJ, Sigmon ST, Pritchard AJ, et al. A randomized trial of videoconference - delivered cognitive behavioral therapy for survivors of breast cancer with self-reported cognitive dysfunction [J]. *Cancer*, 2016, 122(11): 1782-1791.
- [19] Larkey LK, Roe DJ, Smith L, et al. Exploratory outcome assessment of Qigong/Tai Chi Easy on breast cancer survivors [J]. *Complement Ther Med*, 2016, 29:196-203.
- [20] Park JH, Jung YS, Kim KS, et al. Effects of compensatory cognitive training intervention for breast cancer patients undergoing chemotherapy: a pilot study [J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(6): 1887-1896.
- [21] Wyant S. Feasibility and acceptability of a computerized working memory training in breast Cancer survivors (doctoral dissertation) [D]. University of Washington, 2017.
- [22] Campbell KL, Kam JWY, Neil-Sztramko SE, et al. Effect of aerobic exercise on cancer-associated cognitive impairment: A proof-of-concept RCT [J]. *Psychooncology*, 2018, 27(1): 53-60.
- [23] Gokal K, Munir F, Ahmed S, et al. Does walking protect against decline in cognitive functioning among breast cancer patients undergoing chemotherapy? Results from a small randomised controlled trial [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11):e0206874.
- [24] 高俊, 杨芳, 陈长香. 高低音频转换训练对乳腺癌化疗患者认知及记忆功能的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(7): 789-793.
- [25] 宋琼, 陈长香, 周立芝, 等. TOMATIS 听觉训练对乳腺癌化疗患者认知功能及创伤后应激障碍的影响 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2018, 27(10): 887-891.
- [26] 张萃, 韩冬, 张玉, 等. 针刺益气调神穴位治疗乳腺癌患者化疗所致轻度认知障碍的临床研究 [J]. *中医药导报*, 2018, 24(9): 49-52.
- [27] 王芳, 夏红霞. 认知行为护理对乳腺癌化疗患者认知功能、心理状况及自我效能的影响 [J]. *中国医刊*, 2018, 53(9): 1050-1053.
- [28] Tong T, Pei C, Chen J, et al. Efficacy of Acupuncture Therapy for Chemotherapy-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2919-2927.
- [29] Myers JS, Mitchell M, Krigel S, et al. Qigong intervention for breast cancer survivors with complaints of decreased cognitive function [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(4): 1395-1403.
- [30] 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血失调证患者 53 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(6): 509-513.
- [31] Van der Gucht K, Ahmadoun S, Melis M, et al. Effects of a mindfulness - based intervention on cancer - related cognitive impairment: Results of a randomized controlled functional magnetic resonance imaging pilot study [J]. *Cancer*, 2020, 126(18): 4246-4255.
- [32] 金艾香, 张旭, 章小飞, 等. 体感交互穴位按摩在乳腺癌化疗后认知障碍患者中的应用研究 [J]. *护理与康复*, 2020, 19(7): 10-14.
- [33] Shari NI, Zainal NZ, Ng CG. Effects of brief acceptance and commitment therapy (ACT) on subjective cognitive impairment in breast cancer patients undergoing chemotherapy [J]. *J Psychosoc Oncol*, 2021, 39(6): 695-714.
- [34] 陆瑶, 童彩玲, 于浩淼. 头部刮痧法治疗乳腺癌化疗相关认知障碍 34 例 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(6): 132-134.
- [35] 杨柳, 王晓梅, 张伟, 等. 虚拟认知康复训练在乳腺癌化疗相关认知障碍患者中的应用 [J]. *齐鲁护理杂志*, 2021, 27(24): 159-162.
- [36] Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, et al. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 123-138.
- [37] Treanor CJ, McMenamin UC, O'Neill RF, et al. Non-pharmacological interventions for cognitive impairment due to systemic cancer treatment [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (8): CD011325.
- [38] 魏小林, 袁儒珍, 吴彩琴. 运动疗法对乳腺癌患者癌症相关认知障碍干预效果的研究进展 [J]. *中国护理管理*, 2021, 21(3): 466-470.
- [39] 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.
- [40] Corbett BA, Shickman K, Ferrer E. Brief report: the effects of Tomatis sound therapy on language in children with autism [J]. *J Autism Dev Disord*, 2008, 38(3): 562.

(收稿日期:2023-07-10)

(本文编辑:欧阳菁)