

乳腺癌化疗脑病因病机初探

陈佳静¹, 江雪沁², 平凡², 刘胜^{1*}

¹上海中医药大学附属龙华医院中西医结合乳腺科, 上海

²江苏卫生健康职业学院, 江苏 南京

收稿日期: 2022年6月14日; 录用日期: 2022年7月28日; 发布日期: 2022年8月10日

摘要

乳腺癌化疗相关认知障碍即“化疗脑”代表了一种以记忆下降、学习力减弱和执行力注意力减退为代表的新型临床综合征, 目前西医治疗尚无有效药物。中医对于心、神、形体的调摄自先秦时期就有初步探讨, 本文通过对化疗脑临床表现的梳理, 探究其病因病机, 以期对临床诊疗有所启发。

关键词

乳腺癌化疗相关认知障碍, 情志病, 神志病

A Preliminary Study on the Causes and Mechanisms of Breast Cancer Chemotherapy Brain Etiology

Jiaying Chen¹, Xueqin Jiang², Fan Ping², Sheng Liu^{1*}

¹Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

²Jiangsu Health Vocational College, Nanjing Jiangsu

Received: Jun. 14th, 2022; accepted: Jul. 28th, 2022; published: Aug. 10th, 2022

Abstract

The chemotherapy-related cognitive impairment of breast cancer, that is, the “chemotherapy brain”, represents a new clinical syndrome represented by memory loss, learning ability and executive attention loss, and there is currently no effective drug in Western medical treatment. Traditional Chinese medicine for the adjustment of the heart, god, body has been preliminarily discussed since the pre-Qin period, this paper through the combing of the clinical manifestations of chemotherapy

*通讯作者。

文章引用: 陈佳静, 江雪沁, 平凡, 刘胜. 乳腺癌化疗脑病因病机初探[J]. 中医学, 2022, 11(5): 741-747.

DOI: 10.12677/tcm.2022.115106

brain, explores its etiology and pathogenesis, in order to enlighten the clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Chemotherapy-Related Cognitive Impairment of Breast Cancer, Emotional Disorders, Cognitive Disorders

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌化疗相关认知障碍(Chemotherapy Related Cognitive Impairment, CRCI)即“化疗脑”代表了一种以记忆下降、学习力减弱和执行力注意力减退为代表的新型临床综合征[1], 给患者带来心理、生理上的痛苦, 并且对工作生活质量造成不良影响, 甚至削弱后续治疗的信心, 降低治疗依从性。现代医学认为乳腺癌 CRCI 属于神经心理学范畴, 包括焦虑、抑郁等不良情绪和认知功能障碍两方面[2], 其症状表现是多维度的, 故难以归为某一类中医病证。乳腺癌 CRCI 较其他的认知障碍具有特殊性, 即在乳腺癌化疗患者这一群体中表现出一系列躯体化、情志、神志异常综合征, 且各个症状是循序渐进发生亦互相关联的, 故整体以单一的中医病名定义有失偏颇。

中医对于心、神、形体的调摄自先秦时期就有初步探讨, 《黄帝内经》吸收了先贤思想的精粹, 奠定了中医情志病、神志病理论基础, 书中明确提出人的五神(即神、魂、魄、意、志)和五志(即喜、怒、思、忧、恐)的概念, 以及神志、情志活动都依赖五脏之功能调节[3]。随后历代医家在此基础上不断地补充完善与发展, 目前中医药干预情志、神志病已经颇具成效。

乳腺癌发病与五脏不调密切相关, 主要则之于肝、脾、肾三脏, 因脾失于健运、肝失于疏泄、肾失调摄, 致使生痰生瘀夹癌毒结于乳房部, 日久形成乳岩, 而三阴性乳腺癌痰、瘀、毒胶着之后产生的“厥阴之风”, 风挟毒邪流窜至其他脏腑, 故较其他类型起病较迅速, 更加容易复发转移[4]。乳腺癌术后化疗病人气血本为针刀所伤, CRCI 本身所导致的认知异常进一步加重了原本化疗副反应给患者带来的躯体不适、以及情志失调, 因而我们认为不能将乳腺癌 CRCI 中医症状局限于一方一证一病之中, 很多时候是各种病证相互夹杂出现的, 故在临床实践中根据患者所表现出具体症状, 抓主证进行辨证论治。前期研究表明中药在降低三阴性乳腺癌复发转移的同时缓解化疗脑症状, 本文就乳腺癌化疗脑中医内涵做进一步阐明, 为中医药治疗化疗脑提供更多思路。

乳腺癌化疗脑患者出现的情绪异常、认知障碍作为一个症状, “化”是一个复杂的因素, 化疗以外的其他可能会影响认知功能, 包括手术和麻醉的影响, 激素治疗、焦虑抑郁、疲劳等[5]。尽管目前研究发现焦虑抑郁的等心理因素并不会影响患者对认知障碍的评价[6], 手术、内分泌并不能为认知障碍提供充分证据, 但这表示我们可以排除社会心理因素对患者出现各类症状的影响。

认知的产生根据 Luria 3 个基本功能学说: 脑联合结构调节机体紧张度、兴奋度; 对传入信息进行二次加工存储; 调节形成自己的行动和计划, 在言语的参与的条件下调控个人行为以执行某项特定的认知功能。故接受外界传入的信息, 通过神经递质的转换, 引导精神活动(心理)是脑的功能第一步, 以神经生化活动进而通过神经系统与整个机体相联系, 以保持内部一致性, 使得机体可以适应外界环境, 发挥认知功能。

2. 化疗脑情志异常为首要表现

情志是指人精神心理活动，神志是神经认知活动，乳腺癌发病本身与情志异常有关，患者就诊时最突出的表现也是情志的改变。陈实功在《外科正宗》中对因情志因素导致的外科疾病机理做了详全的论述，情志异常可导致外科疾病的发生[7]：七情郁毒，肝失条达，气机不畅，气郁则瘀；肝郁犯脾，脾运化失司则痰浊内生，痰为毒的载体，侵袭流窜至其他脏腑，导致五脏功能失调，痰瘀毒互结乳络而发为有形之岩。即便是手术、放化疗、靶向治疗仍难以完全将“痰毒”消灭殆尽，五脏功能难以恢复正常，《黄帝内经》将人的情志与五脏的生理病理功能相联系[8][9][10]，情志所伤皆自内由发，故导致的脏腑损伤亦符合五行生化规律及特征：过怒伤肝，过喜伤心，过思伤脾，过悲伤肺，过恐伤肾[11]。《素问·举痛论》：“怒则气上，喜则气缓，悲则气消，恐则气下，思则气结，惊则气乱”，描述了因气机失常而导致的脏腑功能失调。宋代陈无择在“三因学说”中明确提到“七情”概念，将其作为重要致病因素[12]。故我们认为七情所伤而致五脏失调发为乳岩，罹患乳岩后一系列治疗导致的五脏过及不足亦导致七情变化，所以情志的变化是乳腺癌化疗脑出现的首要表现。

3. 认知障碍为根本原因

中医神志理论的核心思想是“神”，人有五脏化五气以生七情，七情是神志的外在表现，神志是七情的内在基础。目前中医神志病理理论体系正在细化为各种独立疾病，也包括了各科疾病病变波及中枢神经系统等病症[13]。乳腺癌化疗脑出现的记忆下降、学习力减弱和执行力注意力减退为代表的新型临床综合征，根据其表现中医内科学认为其分别属于“善忘”、“痴呆”、“脑髓消”等独立疾病，与传统神志失常导致的“癫、狂、痫”等不完全相同[14]，但这些种种均离不开神志理论中对“神”的研究与讨论。

神明是中医神志的主体。《素问·灵兰秘典论》：“心者，君主之官，神明出焉”，即心主神明，于人体处主导地位，“神明”的含义可概括为阴阳或是生命活动的主宰及其外在表现等[15]。乳腺癌化疗脑导致的“神明”的异常，一方面代表了阴阳失衡，另一方面代表了生命活动的主宰“精神”及其外在表现失常。《灵枢·本神》中对于认知意识的讨论中提到：魂是神支配下的意识活动，魄是以精为物质基础的生理本能，意是心感知事物后，根据记忆产生意念，志是在意念不断积累之后形成的基础认识，思是对已形成基础认识进行反复思考加工的过程，虑是反复思考后，对事物进行浅入深的推理、判断后得到的结果，智是经过深思熟虑而作出的判断和处理的过程[16]。

乳腺癌七情伤及五脏，五脏伤则五神被影响进而出现认知异常。心主神明，在志为喜，“喜”是我们接受到外界信息做出的良性反应，掌控一切精神活动。肺藏魄，人初生之时，耳目心识，进一步通过手足运动反馈表达，魄是由外界刺激引起的一系列精神活动[17]，悲则气消，悲忧过度耗伤肺气，影响藏魄之功能，造成对外界刺激的减弱而行动消极，从病理方面表达了肺、魄之关系[18]。肝藏魂，魂的精神活动包括谋虑决断[19]，魂乃神之变，魂之为言，如梦寐恍惚，变幻游行之境[20]。怒则气上，肝藏血而致血液上逆，因而大怒导致人言语失常，影响做判断能力。脾藏意主思，意即为是意识，思指的是是思考，正常的思考有赖脾的健运，思则气结，思考过度或所思不遂则能导致情绪抑郁，影响脾的功能[21]。肾藏志主恐，志代表正常的精神状态，恐为自知而怯[22]，恐则气下，惊则气乱，过度惊恐会导致气机逆乱，造成整体精神状态的失常。故我们认为七情伤五脏，五脏伤，则五神不藏，五神不藏而五体不调，出现认知行为异常。

4. 五脏失调为基本病机

化疗脑其病位在脑，与五脏息息相关。《医学衷中参西录，痲症癲狂门》提到：“心脑息息相通，

其神明自湛然长醒”，脑功能正常主要有赖于心主血脉以及肾主髓功能，以及肺朝百脉、肝疏泄、脾运化升降的正常，所以说脑的功能离不开五脏的统筹协作，五脏失调为化疗脑出现的基本病机。

尽管目前对于中医中药治疗情志病、神志病手段包括中药煎剂口服、针灸推拿治疗、情志相乘治疗、音乐疗法、气功导引治疗等等皆能从一定程度上缓解患者各方面的症状[23]，该类研究大多以改善认知为首要目的，而忽略了对五脏功能的整体调控。

七情过及五脏所伤发为乳岩，化疗后因躯体化不适，以及化疗药物对脑的直接损伤出现情志不遂为首的一系列表现：情志不畅，忧思郁虑，耗伤心血，心神失养而不安，神明无所藏而进一步出现认知异常。情志不舒，肝气郁结，肝疏泄功能失常，加之心为事扰，心神动摇，肝魂随之往来而难安进一步影响认知决断能力。肝病传脾，肝气横逆犯脾，脾运化失常，水液代谢失司而生痰，痰蒙神窍影响认知判断执行能力；脾处中焦，为气机升降之枢，升降失常，阴阳相交受阻，水火不济，心阳不得下交于肾阴，肾阴阳不相平衡，肾志无所寄生，肾精不得化而生髓，影响认知记忆功能。金水同源，肺气之衰旺，全恃肾水充足，肺主一身之气，肾阴阳失常致虚火炼金，气不能定而魄无所藏；其次脾运化失司，精无所化而魄出入失常，影响认知行动能力。综上可知，情志异常而至五脏失调是患者出现化疗脑的基本病机，五脏相关，对其中任意一脏的损伤皆可导致五脏整体功能的失调，进而出现加重五脏志、五脏神的异常，处于恶性循环之中。

5. 治则燮理阴阳，调整五脏

阴阳是中医学八纲辨证的总纲，《素问》中提到：“阴平阳秘，精神乃治；阴阳离决，精神乃绝”，阴阳之间通过不断地彼此间消长转化维持着人体生命活动的平衡，而阴阳失衡，会导致机体各种病理变化的产生[24]。

五脏藏神亦藏志，情志、神志异常是五脏功能失调的表现；此外五脏主五体九窍，躯体化的不适，最终以五体九窍感受反馈[25]。脏腑有阴阳而维持一身功能正常，五脏藏精气而不泻属阴，六腑传化物而不藏属阳。五脏再可分阴阳而维持五脏功能正常，五脏功能失调，其本质是脏-腑、脏-脏或者是同一脏阴阳的失调，因而调五脏即是调阴阳，调阴阳亦是调五脏。

气血津液在情志、神志病中也有重要的地位。气血津液的生成运行离不开五脏六腑互相配合，气血瘀阻可发为神志病，如《伤寒论》桃核承气汤证以及抵当汤证皆提到了瘀热互结、气血凝滞，互发为病，大陷胸汤证以及五苓散证提到了水饮内结而导致的情志神志异常，小陷胸汤证以及半夏厚朴汤证阐述了痰在神志病发病中的作用。

基于以上观点乳腺癌患者其发病的根本在于机体阴阳失衡、脏腑功能失司、气机升降失常，CRCI出现的五脏神、五脏志、五体的异常归根亦是机体阴阳失调，故燮理阴阳是基本法则。前期研究证明了乳腺术后三阴方对于乳腺癌化疗后不适症状的干预是在通过对于患者机体五脏的调摄而达到治疗的效果[26]，通过对阴阳根本的调节以获良效。

6. 治则兼顾截断扭转，病证结合

乳腺癌的发生发展是一个循序渐进的过程，脾肾两虚为本，“余毒未清”是导致其复发转移的重要原因。三阴性乳腺癌较其他类型乳腺癌症状更加复杂，更加容易复发转移，“风、痰、瘀、毒”是其余邪的主要体现。值得一提的是，“风、痰、瘀”三邪在神志病、情志病发病中亦具有重要的地位，是神志病的发作反复的宿根。

中医药干预化疗脑的优势在于截断扭转，“截断”是我们掌握辨证的基本规律，在对患者准确辨证的基础上，采用中药直接、迅速祛除病原，阻断疾病的进一步发展。扭转是在疾病发生的情况下，使其

往好的方向转变。乳腺癌化疗脑患者就诊时往往主诉杂乱而冗长，在繁多的主诉中抓主证，病证结合加以论治，通过对脏腑阴阳的调节，兼顾化痰、散瘀、祛风，而改善化疗脑症状。

7. 着眼于人，形神并治

《素问·本神》提到心神对外界事物接收理解加以储存形成的短时期记忆是为“意”，对“意”进行不断固化后，形成的长期记忆是为“志”，志的存储正常离不开肾、脑、髓三者的协调工作。而志亦“有心”之义，即除去意志的部分，还有对外界情绪、情感也是志的一部分，《素问阴阳应象大论》中提到五脏主五志，是逐层递进，不断深入的过程，各层次之间亦相互联系，为下一层次的进阶提供基础。乳腺癌 CRCI 表现出的一系列意、志、思、虑、智的异常，都是由意、志的异常逐步演化而来的，乳腺癌患者接受化疗之后因为 CRCI 导致的对外界事物感知、信息储存的“意”的异常，进而对信息加工了解不全面产生“志”的不舒，最终演化成注意力、执行力的降低，造成“思、虑、智”的降低，故“意、志”的改变是乳腺癌 CRCI 最先出现的症状，也是患者及周围人最先能察觉到的症状，其病位较“思、虑、智”的改变更浅，而相对容易治疗。

基于以上观点，我们研究发现服用中药患者随访 3 月后自我感知到的认知障碍较前减少，中医症状中与抑郁焦虑相关的症状较前好转，而认知能力没有较多的改善[27]，该结果体现了《本神》中神志病的理论体系中的五个阶段，患者通过三个月的随访以及中药干预后，最先接受到的改变是自我对外界事物做出的反馈(意)即感知到的认知障碍，进而面对外界事物的情绪好转(志)，而更深层次更加复杂的“思、虑、智”的损伤则需要采用更加全面持久的治疗手段。

8. 天人合一，精气神同调

精、气、神是人的立命之本，精是维持人体生命活动的最基本的物质[28]，气是机体生命活动的动力[29]，神是人体生理、病理的外在表现，亦是人体的思维活动[30]。精、气、神三者联系密切，精气的充足，为神的表现提供了物质基础，也可通过神加以表达，而神的运作正常，对精气在体内的运转提供了指导方向，人存在于天地之间，我们体内精、气的运行也是顺应着天地间的规律，不断运动着的。白天人体在“识神”的引导下，通过外接对机体的刺激将精气分布于外，完成各项生命活动，故精的生成与输布与五脏相关，而气的运动又依赖于五脏的升降出入，水火相济。夜晚人体在“元神”的引导下进入一个无我、入定的状态，精气运行随着大自然宇宙的规律运转后再回到五脏，保持五脏功能正常。

乳腺癌患者的主诉常常为：睡不着、拉不出、吃不下、没力气，这四点互相关联、循序渐进的。“睡不着”导致患者“元神”失养，精、气夜间无以回归而濡养五脏，气机升降在五脏，夜间五脏功能不得恢复，气机升降失常，故而“拉不出”，“拉不出”自然导致“吃不下”，纳谷失司，后天精气生化乏源；加之乳腺癌化疗脑一系列认知障碍导致的“识神”的改变，昼间造成精气化生、运行失常输布，五脏失和，气血失调，无以滋养四肢形骸，故而出现神疲乏力、心慌心悸等一系列“没力气”临床表现。所以对于患者具体症状的改善亦是对“神”调节，“元神”得养，精气回归于五脏继而顺应自然规律。即便方中没有现代药理研究对认知有改善的单味中药，其通过对使人体精气运行变化顺应自然规律而达到的精气神同调。

综上，我们认为乳腺癌化疗脑是与五脏相关，以情志异常为首要表现的一系列化疗副反应，纷繁冗长主诉的背后认知异常是根本原因，临床治疗上不仅仅局限于症状本身，因从调节五脏、调整阴阳入手，从而形神并治，开拓治疗新思路。

基金项目

上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划；中西医结合治疗早期三

阴性乳腺癌多中心随机对照研究(SHDC2020CR1050B)上海市科学技术委员会: 中医药综合治疗三阴性乳腺癌研究(20Z21900300)。

参考文献

- [1] 李文佳, 王若雨, 吕金燕, 王金梅, 周晓娜, 李子薇, 郑亚, 周世昱. 乳腺癌化疗相关认知障碍的研究现状与进展[J]. 医学与哲学(B), 2016, 37(4): 75-80.
- [2] 杨明慧, 程怀东, 陈振东, 黄忠连, 王小磊. 乳腺癌化疗后抑郁情绪对其认知功能影响的研究[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(5): 645-647.
- [3] 杨艳妮. 《黄帝内经》防治情志病理理论探析[J]. 中医学报, 2017, 32(2): 246-249.
- [4] 刘玲琳, 徐海滨, 胡祖健, 何俊玲, 刘胜, 孙霏平, 花永强. 癌毒从脏从痰而化论治乳腺癌肺转移[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2331-2334.
- [5] Cheung, Y.T., Shwe, M., Tan, Y.P., Fan, G., Ng, R. and Chan, A. (2012) Cognitive Changes in Multiethnic Asian Breast Cancer Patients: A Focus Group Study. *Annals of Oncology*, **23**, 2547-2552. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds029>
- [6] Hermelink, K., Küchenhoff, H., Untch, M., Bauerfeind, I., Lu-x, M.P., Bühner, M., Manitz, J., Fensterer, V. and Mü nzel, K. (2010) Two Different Sides of "Chemobrain": Determinants and Nondeterminants of Self-Perceived Cognitive Dysfunction in a Prospective, Randomized, Multicenter Study. *Psycho-Oncology*, **19**, 1321-1328. <https://doi.org/10.1002/pon.1695>
- [7] 李正欢, 张晓云. 《外科正宗》的论治特色[J]. 现代中医药, 2018, 38(1): 69-72.
- [8] 杨娜, 袁逸帆, 王忆勤, 刘国萍. 七情学说发展源流述略[J]. 中医药文化, 2017, 12(2): 50-52.
- [9] 李倩. 浅析《内经》情志疗法[C]//中华中医药学会. 中华中医药学会第十六次内经学术研讨会论文集. 中华中医药学会: 山东中医药大学基础医学院, 2016: 4.
- [10] 曾庆明, 商晓明. 《黄帝内经》情志病调摄[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(1): 3-5.
- [11] 张安富, 桂平, 苏德模. 脾胃学说发展探析[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(4): 127-128.
- [12] 禄颖, 翟双庆. 《内经》病因理论对陈无择“三因学说”的影响[J]. 吉林中医药, 2015, 35(2): 116-118.
- [13] 熊媛霞. 中医神志病的现状与发展思路[J]. 中医药管理杂志, 2018, 26(23): 9-10.
- [14] 赵永厚. 中医神志病学的学科内涵与“多维度”学术基地框架的构建[C]//中国中西医结合学会精神疾病专业委员会. 第十二届全国中西医结合精神疾病学术会议论文集. 中国中西医结合学会精神疾病专业委员会: 中国中西医结合学会, 2013: 5.
- [15] 于晓强. 《黄帝内经》“神”理论发生学研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [16] 赵林灿, 赵兴业, 刘向阳, 郑春艳. 新读心解系列《灵枢·本神》之“志”的心理学解读[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(22): 8-9.
- [17] 文钢, 乌云木其尔, 魏小东. 肺藏魄理论刍议[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(47): 195.
- [18] 孟庆岩, 张庆祥. 肺藏魄相关问题探讨[J]. 山东中医药大学学报, 2014, 38(4): 311-312.
- [19] 李继红, 李青, 曹颖颖, 聂皎. 对中医肝藏魂理论的再认识[J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(3): 83-84.
- [20] 陈常云. 肝与情志病探讨[J]. 光明中医, 2011, 26(9): 1790-1791.
- [21] 潘燕军, 谢静涛. 试论脾藏意主思及思伤脾的研究进展[J]. 山西中医, 2015, 31(1): 57-59.
- [22] 师双斌, 吕爱平. 肾与情志相关性探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(4): 76-77.
- [23] 林海慧, 魏红. 中医论治情志病研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(10): 155-157.
- [24] 乔小燕. 《黄帝内经》中的阴阳思想[J]. 华夏文化, 2018(4): 11-13.
- [25] 石云, 贺云蔚. 论《内经》神志系统[J]. 中医药导报, 2018, 24(23): 16-18.
- [26] 王怡, 孙霏平, 秦悦农, 刘胜. 乳腺术后三阴方对三阴性乳腺癌患者术后健康生活质量的疗效分析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7483-7488.
- [27] 陈佳静. 乳腺术后三阴方干预三阴性乳腺癌“化疗脑”症状临床研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2019. <https://doi.org/10.27320/d.cnki.gszyu.2019.000062>

-
- [28] 周萱, 于春泉, 王泓午, 陆小左, 王洪武, 李晓康, 曹姗, 徐芳, 冯闲野, 杨晓丽, 周燕红. 试论中医精气神理论与健康辨识的关系[J]. 天津中医药大学学报, 2013, 32(1): 8-11.
- [29] 李小青, 沈晓东, 赵丹, 许峰. 关于中医“气”理念的几点思考[J]. 中医药文化, 2016, 11(3): 54-59.
- [30] 严善兴. 中医“神”及“五脏藏神”理论研究概况[C]//甘肃省针灸学会. 甘肃省针灸学会 2016 年度学术年会暨针灸推拿科研思路设计培训班郑氏针法的临床应用培训班论文集. 甘肃省针灸学会: 中国针灸学会, 2016: 9.