

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.16.026

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240624.1016.002\(2024-06-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240624.1016.002(2024-06-24))

## 基于 TOUS 的儿童癌症相关认知障碍影响因素的研究进展\*

陈泽方<sup>1</sup>, 刘 涛<sup>1</sup>, 莫 霖<sup>2△</sup>

(重庆医科大学附属儿童医院/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室;1. 护理部;2. 门诊部, 重庆 400014)

**[摘要]** 不同类型肿瘤或常见的抗肿瘤治疗措施可导致患儿出现癌症相关认知障碍(CRCI)。依据不愉快症状理论(TOUS), 该文总结了 3 个层面共计 20 个关键影响因素: 生理层面包括疾病类型、治疗方式、治疗相关并发症、年龄、性别等; 心理层面涵盖疲乏、焦虑、抑郁及睡眠障碍等; 背景层面涉及家庭环境与社会经济地位、父母受教育程度及体育运动等, 并对这些影响因素进行了阐述, 旨在为该领域的进一步研究提供参考。

**[关键词]** 不愉快症状理论; 儿童; 癌症相关认知障碍; 影响因素; 综述

**[中图分类号]** R749.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)16-2536-07

## Research progress in influencing factors of cancer-related cognitive impairment in children based on theory of unpleasant symptoms\*

CHEN Zefang<sup>1</sup>, LIU Tao<sup>1</sup>, MO Lin<sup>2△</sup>

(1. Department of Nursing; 2. Department of Outpatients, Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

**[Abstract]** Different types of tumors or common anti-tumor treatment measures can lead to cancer-related cognitive impairment (CRCI) appearance in pediatric patients. Based on the theory of unpleasant symptoms (TOUS), this paper summarizes a total of 20 key influencing factors in 3 levels: the physiological level includes the disease type, treatment method, treatment-related complications, age, gender, etc.; the psychological level encompasses fatigue, anxiety, depression, and sleep disturbances, etc.; the background level involves the family environment and socioeconomic status, parental education level, physical activity, etc. This paper elucidates these influencing factors to provide reference for further research in this field.

**[Key words]** theory of unpleasant symptoms; children; cancer-related cognitive impairment; influencing factors; review

癌症相关认知障碍(cancer-related cognitive impairment, CRCI)是一种由不同类型肿瘤或常见的化疗、放疗、手术治疗等抗肿瘤治疗措施导致的并发症, 主要表现为记忆力、注意力、执行能力及处理问题的速度下降或能力缺失<sup>[1]</sup>。全世界范围内每年超过 40 万名儿童被诊断出癌症<sup>[2]</sup>, 目前癌症患儿的 5 年生存率已经超过 80%<sup>[3]</sup>, 但患儿在治疗后可能会产生长期的不良反应, 严重影响患儿的生活质量<sup>[4]</sup>。CRCI 为最常见的不良反应之一, 在癌症儿童中的发生率为 35%~60%<sup>[5]</sup>。国外研究表明<sup>[6]</sup>, 出现 CRCI 的儿童随着年龄增长会增加记忆障碍或早发性痴呆的风险, 最终导致学业迟缓、机体功能和社会适应能力下降, 严重影响患儿的生存质量<sup>[7]</sup>。目前, 对于 CRCI 发生

的具体风险因素尚不明确, 因其无有效的治疗方案, 了解和识别儿童 CRCI 的影响因素对减少患儿认知障碍的发生至关重要。

不愉快症状理论(theory of unpleasant symptoms, TOUS)由美国学者 LENZ 等<sup>[8]</sup>于 1995 年首次提出, 认为症状产生的原因分为生理、心理和背景层面, 3 个层次交互作用、相互影响, 共同决定症状表现, 且在一定程度上受症状的反作用。TOUS 作为症状体验的理论模型, 从多元角度综合评估症状的影响因素及相互作用机制, 强调症状产生的复杂性与多样性, 为癌症患儿 CRCI 影响因素的评估提供了可靠支持。因此, 本文依据 TOUS 就儿童 CRCI 的影响因素进行综述, 旨在为制订有效的预防、干预措施提供

借鉴。

## 1 生理层面因素

### 1.1 疾病类型

#### 1.1.1 中枢神经系统肿瘤

中枢神经系统肿瘤患儿中有 40%~100% 会发生 CRCI<sup>[9]</sup>。JIA 等<sup>[10]</sup> 通过队列研究发现,脑干肿瘤患儿在认知障碍问题上与健康儿童存在明显差异,并且肿瘤侵袭后导致的脑干结构与功能的异常也会导致患儿的认知障碍。FRALEY 等<sup>[11]</sup> 采用了前瞻性纵向研究对脑肿瘤儿童进行了 24 个月的随访,结果表明高级别脑肿瘤患儿会出现更严重的认知障碍,这提示根据肿瘤分级可以预测 CRCI 的严重程度。患有中枢神经系统肿瘤的儿童极易出现认知障碍,医务人员需早期监测并对肿瘤分级更高与肿瘤位置更差的患儿给予更多的关注。

#### 1.1.2 白血病

白血病儿童中 20%~40% 会出现 CRCI<sup>[6]</sup>。JACOLA 等<sup>[12]</sup> 随访了 1 426 例白血病患儿并与 609 例健康的兄弟姐妹进行对照,结果发现与健康儿童相比,白血病幸存儿童更有可能出现认知障碍,接受过放疗的患儿有更高的风险。KALAFATÇILAR 等<sup>[13]</sup> 对 44 例白血病患儿进行了 5 年的神经认知测试及头颅核磁等检查,发现有 70% 的患儿出现了认知障碍。KRULL 等<sup>[14]</sup> 也发现,接受化疗的白血病儿童及青少年在智力、注意力、记忆力、处理速度和执行功能方面均存在不同程度的损害。白血病儿童的治疗手段导致的认知障碍需要更多关注,在治疗方案的制订时需额外考虑对认知结局的影响。

#### 1.1.3 骨肉瘤

骨肉瘤患儿存在 CRCI 的风险,但目前鲜有研究对骨肉瘤患儿的认知障碍进行评估。SLEURS 等<sup>[15]</sup> 通过弥散磁共振成像比较了 34 例骨肉瘤患儿及 34 例健康儿童的脑白质微结构,结果显示骨肉瘤患儿会出现与认知障碍相关的白质微观结构变化。KADAN-LOTTICK 等<sup>[16]</sup> 对 960 例骨肉瘤患儿开展队列研究,结果显示 23.5% 出现了记忆问题,20% 出现了认知障碍。未来的研究需要更好地评估治疗方案,并进一步确定骨肉瘤发生认知障碍的机制及如何预防或改善这些并发症。

## 1.2 治疗方式

### 1.2.1 放疗

放疗是儿童发生 CRCI 的已知危险因素,可能增加成年后轻度认知障碍和痴呆的风险。FOLLIN 等<sup>[17]</sup> 通过队列研究发现,接受放疗的白血病儿童认知障碍较对照组更严重。KIM 等<sup>[18]</sup> 发现,接受颅脑放疗是导致幸存患儿全量表智商表现差的主要危险因素。认知障碍会在接受放疗后的几年内出现,这将对

儿童的学业、生活与社会适应能力造成影响。接受放疗的儿童仍缺乏认知障碍的常规评估,因此未来研究应更多地在评估工具及检测手段方面进行,以增强 CRCI 的早期监测能力,降低患儿放疗后的认知障碍风险。

### 1.2.2 化疗

化疗与 CRCI 的发生密切相关。SHERIEF 等<sup>[19]</sup> 发现高剂量甲氨蝶呤对白血病患儿的神经功能有明显影响,患儿均有认知障碍,初诊时年龄越小损伤越大。BHOJWANI 等<sup>[20]</sup> 发现有 20% 患者会出现脑白质病,可持续到治疗结束。在手术和颅脑放疗等其他多模式治疗及存在其他肿瘤相关因素的情况下,很难分离出单独化疗的效果,但已经有充足的证据证明化疗在认知障碍中起到了影响作用。上述研究确定了化疗与发生认知障碍的密切关系,也提示后续相关研究应确定接受化疗患儿的认知障碍改变纵向轨迹,倘若纵向认知障碍得到证实,应考虑制订减少认知障碍的干预策略。

### 1.2.3 手术治疗

手术治疗对癌症儿童的认知障碍存在影响。手术治疗可导致术后出血、神经功能受损、血管损伤和共济失调等,都可导致认知障碍。HEITZER 等<sup>[21]</sup> 对 32 例低级别胶质瘤术后儿童进行了长达 6 年的追踪随访,证明了仅通过手术不进行放化疗的肿瘤患儿仍然容易出现认知障碍的相关症状。医务人员应动态评估患儿围手术期及术后的认知功能,重视术后患儿的认知障碍症状管理。

### 1.2.4 造血干细胞移植

造血干细胞移植可能会诱发认知障碍。DRENEVA 等<sup>[22]</sup> 通过全面的认知评估后,发现接受造血干细胞移植的患儿在认知、运动功能及视觉知觉方面表现更差,这表明白血病儿童中接受过造血干细胞移植治疗者出现认知障碍的风险会更高。WU 等<sup>[23]</sup> 调查了 199 例造血干细胞移植患者,发现幸存者认知障碍的发生率较高,患有其他合并症如听力问题及睡眠障碍等的幸存者认知障碍更为严重。

## 1.3 治疗相关并发症

### 1.3.1 低钠血症

低钠血症是常见的术后并发症,可能会加重认知障碍。WILLIAMS 等<sup>[24]</sup> 采用队列研究对 319 例接受颅内肿瘤手术治疗的患儿进行探索性分析,结果显示在颅内肿瘤手术后血清钠浓度  $\leq 130$  mEq/L 的患儿中 41% 有精神状态的变化。在另一项研究中 WILLIAMS 等<sup>[25]</sup> 发现,25% 的儿童在经历术后低钠血症后认知功能变得更差,低钠血症的严重程度与更差的认知功能存在明显关联。目前相关研究较少,今后需要进一步探索低钠血症的病因及与认知障碍的关系,

以明确低钠血症的预防和治疗是否可以改善儿童的认知障碍。

### 1.3.2 尿酸增高

化疗后尿酸增高通常与认知障碍相关。CHEUNG 等<sup>[26]</sup>将两组仅接受化疗的儿童急性淋巴细胞白血病的长期幸存者进行血清尿酸的测量及对比,以分析尿酸与认知障碍间的关联,结果发现尿酸增高与较差的认知功能相关。VERHARREN 等<sup>[27]</sup>提出较高的尿酸水平与脑白质萎缩和较差的认知功能相关,较高的尿酸循环水平可能会诱发早期微血管损伤,随着幸存者年龄的增长导致认知障碍。

### 1.3.3 癫痫

癌症儿童治疗期间出现癫痫发作会导致认知障碍。RAHMAN 等<sup>[28]</sup>发现有 68% 原发脑肿瘤患者会发展为癫痫,不受控制的癫痫患者有 50.61% 出现认知障碍,在白血病儿童中有 3%~13% 会在治疗期间出现癫痫发作,可能与高剂量甲氨蝶呤治疗有关。MULHERN 等<sup>[29]</sup>发现,白血病儿童治疗期间癫痫发作与整体认知功能和学习成绩之间存在负相关。在儿童 CRCI 的背景下,未来有必要开展实际与理论驱动的神经相关研究,以揭示这些认知障碍相关机制,便于医务人员改善患儿的治疗计划及纳入越来越多的疾病管理与监测手段。

### 1.3.4 神经性疼痛

白血病患者通常会经历治疗相关的神经性头痛,这些疼痛会加重认知障碍。PARTANEN 等<sup>[30]</sup>检查了 345 例白血病儿童,发现 135 例患儿在治疗期间经历了神经性疼痛,与没有疼痛经历的患儿相比,表现出了更多的记忆障碍,在经历疼痛的患儿中发现经历更多疼痛事件的幸存者在学习和记忆方面的表现更差。说明神经性疼痛可能是白血病患者完成治疗后出现学习问题的风险因素,因此出现疼痛的患者可能需要更密切的监测和更多的认知障碍干预。

## 1.4 年龄

在接受治疗时年龄更小的儿童通常会导致更严重的认知障碍。RIJMENAMS 等<sup>[31]</sup>发现,年龄小的患儿会受到更严重的认知障碍影响。SLEURS 等<sup>[32]</sup>招募了 94 例白血病儿童进行了一项多中心纵向研究,评价了诊断为白血病时的年龄与智商评分之间的关系,结果发现诊断年龄越小的患儿,智商分数越低。但是目前年龄的问题仍存在争议,有学者<sup>[33]</sup>认为诊断疾病时的年龄更小与更好的长期认知功能相关。这种矛盾的证据可能是多种因素相互作用的结果,例如癌症类型、受影响的细胞类型、其他毒性或异质性治疗。

## 1.5 性别

女性发生 CRCI 的风险可能比男性更大。女性风

险增加可能是由于中枢神经系统对于治疗的敏感性增加所致。放疗主要影响白质,有学者认为白质在女性大脑中的体积小于男性,由治疗引起女性大脑中白质的完整性受损会导致更严重的认知障碍<sup>[34]</sup>。WABER 等<sup>[35]</sup>发现在接受颅脑放疗及大剂量甲氨蝶呤治疗时,女性比男性更容易受到晚期认知影响,这与 CHRISTIE 等<sup>[36]</sup>的研究结果一致。还有一些研究<sup>[37]</sup>在非中枢神经系统肿瘤化疗的患儿中发现,女孩的认知障碍比男孩更加严重。提示医务人员在面对癌症儿童的治疗及护理时需要考虑性别因素,需要给女孩更多的关注。

## 2 心理层面因素

### 2.1 疲乏

癌症幸存儿童产生的疲乏症状对认知障碍有影响。MEESKE 等<sup>[38]</sup>招募了 364 例受试者,通过问卷来衡量患者疲劳与抑郁、睡眠障碍与认知等关系,最终 39% 的幸存者报告了一定程度的认知障碍。CLANTON 等<sup>[39]</sup>通过神经认知问卷对 1 426 例癌症幸存儿童进行了结果评估,发现其认知障碍特别容易受到疲劳的影响。这些研究的发现提示医务人员应该关注疲劳症状,这可能为改善认知障碍的干预提供新的思路。

### 2.2 焦虑

焦虑会影响癌症患者的认知功能。焦虑可能影响丘脑和海马体的自发功能活动,这些活动与认知障碍密切相关。HOOKE 等<sup>[40]</sup>通过多中心纵向研究发现,焦虑等症状与患儿的认知障碍相关。LUO 等<sup>[41]</sup>使用多因素 logistic 回归模型来验证焦虑与 CRCI 之间的关系,结果发现焦虑是 CRCI 的独立危险因素。DHILLON 等<sup>[42]</sup>招募了 362 例癌症患者与 72 例健康受试者,结果显示焦虑与更严重的认知障碍相关。因此医务人员应敏锐地觉察患者焦虑情绪并主动干预,从心理层面改善 CRCI。

### 2.3 抑郁

存在抑郁症状的患者出现 CRCI 的可能性更高。NG 等<sup>[43]</sup>在 2015—2018 年调查了 1 106 例癌症幸存儿童,采用多因素 logistic 回归分析显示抑郁症状与 CRCI 明显相关。KIM 等<sup>[44]</sup>对 21 篇涉及主观因素对 CRCI 影响的文章进行了系统评价,通过对比相关因素发现抑郁是导致 CRCI 的重要影响因素。确定患者心理因素将有助于了解癌症患者认知障碍的本质,解决心理健康问题也对 CRCI 的干预提供了方向。

### 2.4 睡眠障碍

癌症长期幸存儿童的认知障碍容易受到睡眠障碍的影响。CLANTON 等<sup>[39]</sup>招募了 1 426 例癌症幸存儿童,调查显示有超过 20% 的患儿发现了认知障碍,多因素 logistic 回归模型显示睡眠质量差与认知



障碍有关。睡眠对大脑的神经恢复尤为主要,因此睡眠障碍会加重认知障碍。CHEUNG 等<sup>[45]</sup>指出频繁的夜间睡眠中断、过早苏醒及睡眠时间过短和执行能力、认知灵活性与语言流畅度下降存在联系。提示通过治疗睡眠障碍等对于改善癌症幸存儿童的认知障碍非常重要。

### 3 背景层面因素

#### 3.1 家庭环境与社会经济地位

根据家庭环境及社会经济地位可以预测癌症患儿的认知障碍。ACH 等<sup>[46]</sup>认为家庭环境与社会经济地位和患儿在阅读、拼写和算术方面的成绩相关,冲突程度更高的家庭中儿童的成绩更差。家庭冲突较少、和睦程度较高的家庭可能会花更多的时间从事促进儿童智力发展、学习和自主效能的活动,有助于促进儿童学业进步和表现。良好的家庭环境与社会经济地位可改善患儿的认知障碍,未来研究可以增强家庭功能作为癌症儿童认知干预和康复的一部分,以加强接受肿瘤治疗的儿童的学习能力。

#### 3.2 父母受教育程度

父母的受教育程度与患儿认知障碍有关。VISHWA 等<sup>[47]</sup>发现,父母较低的受教育程度会导致患儿发生认知障碍的概率增加。KESLER 等<sup>[48]</sup>认为母亲受教育程度和白血病儿童的大脑白质与灰质体积呈负相关,与患儿的记忆力和处理事件速度呈正相关,表明母亲受教育程度可能是白血病儿童认知障碍的一个重要预测因素。LALIBERTÉ 等<sup>[49]</sup>发现,父母教育对脑肿瘤患儿的语言记忆能力有明显的积极影响。癌症儿童面临较多的认知障碍风险,然而,改善家庭功能和较高的父母受教育程度可能减轻这些危险因素的影响。

#### 3.3 体育运动

通过体育运动可以减少儿童 CRCI 的发生。BERNAL 等<sup>[50]</sup>认为体育运动和锻炼可以减少 CRCI 的发生,并且可以通过运动来恢复一些认知功能。RIGGS 等<sup>[51]</sup>发现,运动训练对注意力、处理速度、短期记忆、白质和海马体体积有影响。运动可以增强神经和血管的生成,还可使海马齿状回的神经组织明显增加,海马体是学习和记忆的重要大脑区域,因此运动可以有效改善认知障碍。以上研究结果提示进行规律且有效的多频次运动锻炼对改善癌症儿童的认知障碍具有重要意义,有助于减少 CRCI。

生理层面的影响因素目前研究较多,随着对 CRCI 影响因素的深入研究,许多证据证明心理层面的影响因素对 CRCI 也有着重要影响作用,医务人员重视患儿的心理健康,有助于了解 CRCI 发生的机制,对认知干预方面提供了新的思路。家庭环境、社会经济地位、父母受教育程度及体育锻炼对癌症儿童认知

障碍有着预测与调节的作用,通过改善背景层面的影响因素可以减轻认知障碍的负面影响,对提高患儿的认知功能发挥了重要作用。

### 4 小 结

目前医疗资源分布不均、对癌症儿童的生存质量关注度不高等问题亟待解决,良好的社会环境也与癌症幸存儿童的健康结果密切相关。从医院层面而言,需要提高医务人员的综合能力,包括对于癌症儿童 CRCI 的关注及监测,尤其加强对经济社会地位较低的家庭成员的心理疏导,选择合理的治疗手段,了解患儿认知障碍相关的危险因素并加以避免,全面、整体的提高儿童的认知功能和生存质量。由于和睦的家庭环境会对儿童的认知障碍起到积极作用,因此需要对父母的教育方式进行科学引导,使家长重视并使用更多的时间精力用于关注患儿认知的发展、自我效能的培养。

TOUS 从症状产生的生理、心理、背景 3 个层面的相互影响全面阐述了 CRCI 的风险因素,但现有研究仍存在不足之处:(1)当下研究大多注重儿童短期内的认知障碍,没有充分反映患儿长期的认知发展;(2)评价儿童认知障碍的工具较多,不同研究采用的评价工具不同,可能会对研究结果造成影响;(3)现有研究类型多为定量研究,没有考虑到癌症儿童认知障碍的微小变化,缺乏从患儿及家属主观感受切入的质性研究。今后可运用 TOUS 开展长期纵向研究及定性研究,从多角度全面评估 CRCI,充实生理、心理与背景层面的影响因素,为优化 CRCI 的治疗方案提供理论依据。

### 参考文献

- [1] ISENBERG-GRZEDA E, ELLIS J. Cancer-related cognitive impairment[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2017, 11(1):17-18.
- [2] ATUN R, BHAKTA N, DENBURG A, et al. Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4):e185-224.
- [3] LAM C G, HOWARD S C, BOUFFET E, et al. Science and health for all children with cancer[J]. *Science*, 2019, 363(6432):1182-1186.
- [4] BHAKTA N, LIU Q, NESS K K, et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE) [J]. *Lancet*, 2017, 390(10112):2569-2582.
- [5] JACOLA L M, PARTANEN M, LEMIERE J,

- et al. Assessment and monitoring of neurocognitive function in pediatric cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(16):1696-1704.
- [6] KIZILOCAK H, OKCU F. Late effects of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors [J]. *Turk J Haematol*, 2019, 36(1):1-11.
- [7] CHEUNG Y T, SABIN N D, REDDICK W E, et al. Leukoencephalopathy and long-term neurobehavioural, neurocognitive, and brain imaging outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy: a longitudinal analysis [J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(10):e456-466.
- [8] LENZ E R, SUPPE F, GIFT A G, et al. Collaborative development of middle-range nursing theories: toward a theory of unpleasant symptoms [J]. *ANS Adv Nurs Sci*, 1995, 17(3):1-13.
- [9] PANCALDI A, PUGLIESE M, MIGLIOZZI C, et al. Neuropsychological outcomes of children treated for brain tumors [J]. *Children (Basel)*, 2023, 10(3):472.
- [10] JIA H, ZHANG P, GU G, et al. Brainstem tumors may increase the impairment of behavioral emotional cognition in children [J]. *J Neurooncol*, 2022, 160(2):423-432.
- [11] FRALEY C E, THIGPEN J C, PEARSON M M, et al. Predictors of cognitive function in pediatric brain tumor patients: pre-surgery through 24-month follow-up [J]. *Appl Neuropsychol Child*, 2021, 10(4):340-347.
- [12] JACOLA L M, EDELSTEIN K, LIU W, et al. Cognitive, behavior and academic problems in adolescent survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): a report from the childhood cancer survivor study [J]. *Blood*, 2015, 126(23):877.
- [13] KALAFATÇILAR A I, TÜFEKÇİ Ö, ÖREN H, et al. Assessment of neuropsychological late effects in survivors of childhood leukemia [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 31(2):181-193.
- [14] KRULL K R, HARDY K K, KAHALLEY L S, et al. Neurocognitive outcomes and interventions in long-term survivors of childhood cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(21):2181-2189.
- [15] SLEURS C, LEMIERE J, CHRISTIAENS D, et al. Advanced MR diffusion imaging and chemotherapy-related changes in cerebral white matter microstructure of survivors of childhood bone and soft tissue sarcoma? [J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(8):3375-3387.
- [16] KADAN-LOTTICK N S, ZHENG D J, WANG M, et al. Patient-reported neurocognitive function in adult survivors of childhood and adolescent osteosarcoma and Ewing sarcoma [J]. *J Cancer Surviv*, 2023, 17(4):1238-1250.
- [17] FOLLIN C, ERFURTH E M, JOHANSSON A, et al. Impaired brain metabolism and neurocognitive function in childhood leukemia survivors despite complete hormone supplementation in adulthood [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 73:157-165.
- [18] KIM S J, PARK M H, LEE J W, et al. Neurocognitive outcome in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: experience at a tertiary care hospital in Korea [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(4):463-469.
- [19] SHERIEF L, ABDEL KHALEK E, SHEBL A, et al. Neurocognitive outcome in children with acute lymphoblastic leukemia following high-dose methotrexate [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(1):S233.
- [20] BHOJWANI D, SABIN N D, PEI D, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(9):949-959.
- [21] HEITZER A M, RAGHUBAR K, RIS M D, et al. Neuropsychological functioning following surgery for pediatric low-grade glioma: a prospective longitudinal study [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2019, 25(3):251-259.
- [22] DRENEVA A A, DEVYATERIKOVA A A. Comparative analysis of cognitive, motor, and visual-motor functions in pediatric acute lymphoblastic leukemia survivors with and without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2022, 37(7):1493-1501.
- [23] WU N L, KRULL K R, CUSHING-HAUGEN K L, et al. Long-term neurocognitive and quality of life outcomes in survivors of pediatric hematopoietic cell transplant [J]. *J Cancer Surviv*, 2022, 16(3):696-704.
- [24] WILLIAMS C N, BELZER J S, RIVA-CAMBRIN

- J, et al. The incidence of postoperative hyponatremia and associated neurological sequelae in children with intracranial neoplasms[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2014, 13(3):283-290.
- [25] WILLIAMS C N, RIVA-CAMBRIN J, PRESSON A P, et al. Hyponatremia and poor cognitive outcome following pediatric brain tumor surgery[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2015, 15(5):480-487.
- [26] CHEUNG Y T, EDELMANN M N, MULROONEY D A, et al. Uric acid and neurocognitive function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(8):1259-1267.
- [27] VERHAAREN B F, VERNOOIJ M W, DEHGHAN A, et al. The relation of uric acid to brain atrophy and cognition; the Rotterdam Scan Study [J]. *Neuroepidemiology*, 2013, 41(1):29-34.
- [28] RAHMAN Z, WONG C H, DEXTER M, et al. Epilepsy in patients with primary brain tumors: the impact on mood, cognition, and HRQOL[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 48:88-95.
- [29] MULHERN R K, OCHS J, FAIRCLOUGH D, et al. Intellectual and academic achievement status after CNS relapse: a retrospective analysis of 40 children treated for acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 1987, 5(6):933-940.
- [30] PARTANEN M, ALBERTS N M, CONKLIN H M, et al. Neuropathic pain and neurocognitive functioning in children treated for acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pain*, 2022, 163(6):1070-1077.
- [31] RIJMENAMS I, MOECHARS D, UYTTEBROECK A, et al. Age- and intravenous methotrexate-associated leukoencephalopathy and its neurological impact in pediatric patients with lymphoblastic leukemia [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(8):1939.
- [32] SLEURS C, LEMIERE J, VERCRUYSSSE T, et al. Intellectual development of childhood ALL patients: a multicenter longitudinal study [J]. *Psychooncology*, 2017, 26(4):508-514.
- [33] BRECCIA M, VIGNETTI M, ANNIBALI O, et al. Younger age at diagnosis of acute promyelocytic leukaemia is associated with better long-term cognitive functioning [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(5):e304-307.
- [34] CORTI C, MANFREDI V, MASSIMINO M, et al. Cognitive functioning of pediatric patients with brain tumor: an investigation of the role of gender [J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(12):2415-2423.
- [35] WABER D P, TARBELL N J. Toxicity of CNS prophylaxis for childhood leukemia [J]. *Oncology (Williston Park)*, 1997, 11(2):259-264.
- [36] CHRISTIE D, LEIPER A D, CHESSELLS J M, et al. Intellectual performance after presymptomatic cranial radiotherapy for leukaemia: effects of age and sex [J]. *Arch Dis Child*, 1995, 73(2):136-140.
- [37] BROWN R T, MADAN-SWAIN A, WALCO G A, et al. Cognitive and academic late effects among children previously treated for acute lymphocytic leukemia receiving chemotherapy as CNS prophylaxis [J]. *J Pediatr Psychol*, 1998, 23(5):333-340.
- [38] MEESKE K A, SIEGEL S E, GLOBE D R, et al. Prevalence and correlates of fatigue in long-term survivors of childhood leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(24):5501-5510.
- [39] CLANTON N R, KLOSKY J L, LI C, et al. Fatigue, vitality, sleep, and neurocognitive functioning in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study [J]. *Cancer*, 2011, 117(11):2559-2568.
- [40] HOOKE M C, RODGERS C, TAYLOR O, et al. Physical activity, the childhood cancer symptom cluster-leukemia, and cognitive function: a longitudinal mediation analysis [J]. *Cancer Nurs*, 2018, 41(6):434-440.
- [41] 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.
- [42] DHILLON H M, TANNOCK I F, POND G R, et al. Perceived cognitive impairment in people with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy [J]. *J Cancer Surviv*, 2018, 12(2):178-185.
- [43] NG D Q, RITT-OLSON A, FREYER D R, et al. Substance use among young adult survivors of childhood cancer with cognitive impairment: an analysis of the project forward cohort [J].

JCO Oncol Pract, 2023, 19(3):e345-354.

- [44] KIM H J, JUNG S O, KIM H, et al. Systematic review of longitudinal studies on chemotherapy-associated subjective cognitive impairment in cancer patients[J]. *Psychooncology*, 2020, 29(4):617-631.
- [45] CHEUNG Y T, BRINKMAN T M, MULROONEY D A, et al. Impact of sleep, fatigue, and systemic inflammation on neurocognitive and behavioral outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 2017, 123(17):3410-3419.
- [46] ACH E, GERHARDT C A, BARRERA M, et al. Family factors associated with academic achievement deficits in pediatric brain tumor survivors[J]. *Psychooncology*, 2013, 22(8):1731-1737.
- [47] VISHWA C R, SETH R. Neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pediatr Hematol Oncol J*, 2018, 3(3):9-10.
- [48] KESLER S R, TANAKA H, KOVAKKATTU D. Cognitive reserve and brain volumes in

pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Brain Imaging Behav*, 2010, 4(3/4):256-269.

- [49] LALIBERTÉ D C, MOXON-EMRE I, BOUFFET E, et al. Family environment as a predictor and moderator of cognitive and psychosocial outcomes in children treated for posterior fossa tumors[J]. *Child Neuropsychol*, 2021, 27(5):641-660.
- [50] BERNAL J, RECCHIA F, YU D J, et al. Physical activity and exercise for cancer-related cognitive impairment among individuals affected by childhood cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, 7(1):47-58.
- [51] RIGGS L, PISCIONE J, LAUGHLIN S, et al. Exercise training for neural recovery in a restricted sample of pediatric brain tumor survivors: a controlled clinical trial with crossover of training versus no training[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(3):440-450.

(收稿日期: 2024-01-18 修回日期: 2024-05-22)

(编辑: 唐 璞)

(上接第 2535 页)

- [63] RAMOS M G, SAMOUDA H, BOHN T. Short Chain fatty acid metabolism in relation to gut microbiota and genetic variability [J]. *Nutrients*, 2022, 14(24):5361.
- [64] CHEN L, SUN M, WU W, et al. Microbiota metabolite butyrate differentially regulates Th1 and Th17 cells' differentiation and function in induction of colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(9):1450-1461.
- [65] DELEU S, MACHIELS K, RAES J, et al. Short chain fatty acids and its producing organisms: an overlooked therapy for IBD? [J]. *EBioMedicine*, 2021, 66:103293.
- [66] SHAH S C, ITZKOWITZ S H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3):715-730.
- [67] DAN W Y, ZHOU G Z, PENG L H, et al. Update and latest advances in mechanisms and management of colitis-associated colorectal cancer [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(8):1317-1331.

- [68] KIBBIE J J, DILLON S M, THOMPSON T A, et al. Butyrate directly decreases human gut lamina propria CD4 T cell function through histone deacetylase (HDAC) inhibition and GPR43 signaling[J]. *Immunobiology*, 2021, 226(5):152126.
- [69] LI G, LIN J, ZHANG C, et al. Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1):1968257.
- [70] WAWRUSZAK A, BORKIEWICZ L, OKON E, et al. Vorinostat (SAHA) and breast cancer: an overview [J]. *Cancers*, 2021, 13(18):4700.
- [71] CHANG H G, CHOI Y H, HONG J, et al. GM101 in combination with histone deacetylase inhibitor enhances anti-tumor effects in desmoplastic microenvironment[J]. *Cells*, 2021, 10(11):2811.

(收稿日期: 2023-12-28 修回日期: 2024-03-28)

(编辑: 袁皓伟)