

## • 临床研究 •

# 非小细胞肺癌患者大脑皮层变化及临床相关因素的初步研究\*

吴川, 陈功, 董立, 罗丽萍, 高明权, 吴自飞, 方曾怡, 王卫东<sup>△</sup>

610054 成都, 电子科技大学 医学院(吴川、罗丽萍、高明权、吴自飞、王卫东); 611731 成都, 电子科技大学 生命科学与技术学院(陈功、董立); 646000 四川 泸州, 西南医科大学附属医院 肿瘤科(方曾怡); 610041 成都, 四川省肿瘤医院·研究所, 四川省癌症防治中心, 电子科技大学医学院 放疗中心, 放射肿瘤学四川省重点实验室(吴川、王卫东)

**[摘要]** 目的: 探讨非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者颅脑 MRI 影像学改变, 评估肺癌患者脑区结构变化, 并研究其可能的影响因素。方法: 回顾性收集四川省肿瘤医院 NSCLC 患者治疗前组 45 例[平均年龄(57.04 ± 8.1)岁], 治疗后组 42 例[平均年龄(59.93 ± 10.1)岁], 以及正常组 39 例[平均年龄(48.90 ± 11.9)岁]颅脑 MRI 影像学数据, 利用 Freesurfer 软件对结构 MRI 数据进行基于大脑皮层表面形态学测量(surface-based morphometry, SBM)分析, 采用 QDEC 统计软件统计对比治疗后组、治疗前组、正常组的脑区变化。将 NSCLC 患者临床参数(血常规、血脂、肿瘤标志物等指标)与变化脑区行相关性分析。结果: 1) 脑区皮层厚度: 治疗后组与治疗前组、正常组相比, 治疗后组患者双侧中央前回、顶叶上回及额上回皮层增厚( $P < 0.05$ ); 2) 脑区体积: 与正常组对比, 治疗前组患者中央后回及顶叶上回的体积缩小( $P < 0.05$ ); 治疗后组患者中央后回、中央前回及顶叶上回较治疗前组患者体积明显增加( $P < 0.05$ ), 但与正常组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 3) 偏相关分析: 左侧岛回平均厚度与血小板数呈负相关( $r = -0.25, P = 0.022$ ), 其余变化脑区与临床参数未见明显偏相关结果。结论: 癌症和癌症治疗可能影响 NSCLC 患者大脑皮层体积和厚度, 部分变化脑区与血小板变化呈负相关。

**[关键词]** 非小细胞肺癌; 皮层厚度; 皮层体积; Freesurfer

**[中图分类号]** R734.2 **[文献标志码]** A **doi:**10.3969/j.issn.1674-0904.2021.11.006

**引文格式:** Wu C, Chen G, Dong L, et al. A preliminary study of cerebral cortex changes in NSCLC patients and its related clinical factors[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(11): 1026-1034. [吴川, 陈功, 董立, 等. 非小细胞肺癌患者大脑皮层变化及临床相关因素的初步研究[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(11): 1026-1034.]

## A Preliminary Study of Cerebral Cortex Changes in NSCLC Patients and Its Related Clinical Factors

Wu Chuan, Chen Gong, Dong Li, Luo Liping, Gao Mingquan, Wu Zifei, Fang Zengyi, Wang Weidong  
School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, Sichuan, China (Wu Chuan, Gao Mingquan, Luo Liping, Wu Zifei, Wang Weidong); College of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, Sichuan, China (Chen Gong, Dong Li); Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China (Fang Zengyi); Radiotherapy Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Wu Chuan, Wang Weidong)

**Corresponding author:** Wang Weidong, E-mail: wwdwyl@sina.com

This study was supported grants from Ministry of Science and Technology of the People's Republic China

**[收稿日期]** 2021-01-10 **[修回日期]** 2021-09-17

**[基金项目]** \* 国家科技部重点研发计划(编号:2017YFC0113904); 四川省科技厅重点研发专项(编号:2017SZ0004)

**[通讯作者]** <sup>△</sup>王卫东, E-mail: wwdwyl@sina.com

(No. 2017YFC011390) and Science & Technology Department of Sichuan Province (No. 2017SZ0004).

**[Abstract] Objective:** To explore the changes in brain magnetic resonance imaging (MRI) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), evaluate the changes in brain structure of patients with lung cancer, and study its possible influencing factors. **Methods:** We retrospectively collected the brain MRI images of 45 patients with NSCLC ( $57.0 \pm 8.1$  years old) before treatment, 42 cases ( $59.9 \pm 10.1$  years old) after treatment, and 39 healthy controls ( $48.9 \pm 11.9$  years old) from Sichuan Cancer Hospital. Surface-based morphometry analysis was conducted to measure the structural MRI data by using the FreeSurfer software, and brain changes among three groups were compared by using the QDEC software. The correlation of brain changes of NSCLC patients to clinical parameters (complete blood count, blood lipid, tumor markers, etc.) was analyzed. **Results:** The cortices in bilateral anterior central gyrus, superior parietal gyrus and superior frontal gyrus in the post-treatment group were thicker than those in other two groups ( $P < 0.05$ ). Volumes of posterior central gyrus and superior parietal gyrus in the pre-treatment group were smaller than those in the control group ( $P < 0.05$ ); volumes of posterior central gyrus, anterior central gyrus and superior parietal gyrus in the post-treatment group were larger than those in the pre-treatment group ( $P < 0.05$ ), but the former were not significantly different from those in the control group ( $P > 0.05$ ). Partial correlation analysis showed that the average thickness of the left insular gyrus was negatively correlated to the number of platelets ( $r = -0.251, P = 0.022$ ); partial correlation between clinical parameters and changes in other brain regions was not significant. **Conclusion:** This retrospective study shows that cancer and its relevant treatments may affect the volume and thickness of cerebral cortex in NSCLC patients, and that some altered brain regions are negatively correlated to changes in platelets.

**[Key words]** Non-small cell lung cancer; Cortical thickness; Cortical volume; FreeSurfer

肺癌在全球肿瘤发病率及致死率排行中稳居首位,分别占癌症总发病人口的 11.6% 和 18.4%<sup>[1]</sup>,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 占所有肺癌患者的 85%<sup>[2]</sup>,并且发病率逐年增高,已成为世界上死亡率最高的肿瘤<sup>[3]</sup>。随着抗肿瘤治疗药物及技术的发展,肺癌群体 5 年生存率从 2011 年的 15.6% 提高到了 2019 年的 19.4%<sup>[4]</sup>。肺癌患者生存期的延长意味着临床上对肺癌患者的关注不仅仅在于满足延长生存时间,更重要的是要改善其生活质量。多年来的传统观念多注重对肿瘤病灶的控制和患者生存期的延长,往往忽略了患者认知变化对生存质量的影响。研究表明,有 17% ~ 34% 的癌症患者长期存在认知障碍<sup>[5]</sup>,即使轻微的认知功能障碍也会严重扰乱患者和家属的日常生活。鉴于以上数据,癌症患者认知功能变化的生物学机制和神经解剖学基础值得进一步深入探讨。目前为止,我们所知道的大部分神经解剖学结果都来自于对乳腺癌患者的 MRI 研究<sup>[6-8]</sup>,对 NSCLC 患者潜在的脑结构或功能改变知之甚少。因此,NSCLC 患者大脑皮质改变情况仍有待研究。本研究观察了 NSCLC 患者的大脑皮层变化及临床相关影响因素,希望为肺癌患者脑健康维护奠定基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

纳入 2018 年 7 月至 2019 年 3 月就诊于四川省肿瘤医院的非颅内转移 NSCLC 患者(患者组),同

时纳入年龄、性别相匹配的四川省肿瘤医院体检中心进行体检的健康成年人为正常组,整理收集基本信息,包括:性别、年龄、生活习惯(烟酒史)、基础疾病(高血压、糖尿病、心血管疾病、精神疾病病史)。

患者组纳入标准:1)病理活检证实为 NSCLC(鳞癌/腺癌),不合并其他恶性肿瘤;2)影像学检查提示无严重脑血管疾病、无脑转移征象;3)无神经系统或精神疾病病史;4)MRI 扫描层数为 192 层;5)使用 3.0T SIEMENS - Avanto MRI 机进行的薄层扫描;6)右利手。正常组纳入标准:1)四川省肿瘤医院肿瘤筛查中心检查提示无恶性肿瘤;2)既往无恶性肿瘤病史;3)无神经系统或精神疾病病史;4)MRI 扫描层数为 192 层;5)使用 3.0T SIEMENS - Avanto MRI 机进行的薄层扫描;6)右利手。排除标准:1)有神经系统或精神疾病病史;2)有颅内转移、颅内浸润、原发性脑肿瘤、抑郁、焦虑及严重脑血管病变;3)高血压、糖尿病病史<sup>[9-11]</sup>;4)MRI 扫描层数 < 192 层;5)左利手。NSCLC 分期按美国肿瘤分期系统联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 8 版分期。

患者组共纳入 87 例,正常组共纳入 39 例。将未接受任何治疗的患者分为治疗前组,共 45 例,接受临床相关治疗的患者分为治疗后组,共 42 例,收集患者组颅脑增强 MRI、临床治疗方案及血液分析(包括粒细胞数、淋巴细胞数、血红蛋白浓度、血小板浓度),血脂指标(胆固醇浓度、甘油三酯浓度)和肿瘤标志物[癌胚抗原、神经元特异性烯醇化酶

(neuron-specific enolase, NSE)] 等临床参数。

### 1.2 研究方法

所有颅脑 MRI 影像学数据均为四川省肿瘤医院 MRI 室采集,采用 3.0T SIEMENS - Avanto MRI 机对患者组及正常组进行薄层扫描,采取结构像 3D 加权 MRI 图像,其参数设置为:重复时间(repetition time, TR) = 1 160 ms,回波时间(echo time, TE) = 4.24 ms,反转时间(inversion time, TI) = 600 ms,视野(field of view, FOV) = 256 mm × 256 mm,翻转角度(flip angle, FA) = 15°, data matrix = 256 × 256, voxel size = 1.0 mm × 1.0 mm × 1.0 mm,整个脑区由 192 层横断平面组成。获取 MRI 影像后行如下处理:使用 Freesurfer 软件进行皮层表面重建和形态学参数测量。具体步骤如下:1) 将个体的 T1 加权图

像配准到 Talairach 标准空间上;2) 在标准空间中标准化图像的灰度值,提高图像对比度,减少分割误差;3) 去除颅骨等非脑组织;4) 根据图像的对比度等多个信息,标定大脑的白质区域,并且可以根据标准空间中脑桥和胼胝体的位置,去除小脑以及脑干并将大脑分成左右两个半球;5) 分别将左右半球进行曲面的三角网格参数化。用两个三角形代表灰质和白质交界面的体素,可以得到灰质和白质交界面的初步三角网格曲面,但是体素水平上仍需要进行平滑处理。软膜表面指的是从灰质和白质交界面向外扩展到灰质与脑脊液的交界面。类似第 3) 步的处理方式对软膜曲面进行变形,至此得到软膜曲面和白质曲面用顶点来表述;6) 计算每个顶点的皮层厚度等参数;7) 使用 Destrieux Atlas 模板划分脑区,计算每个脑区的皮层厚度、体积、表面积、曲率、脑沟深等指标(图 1)。

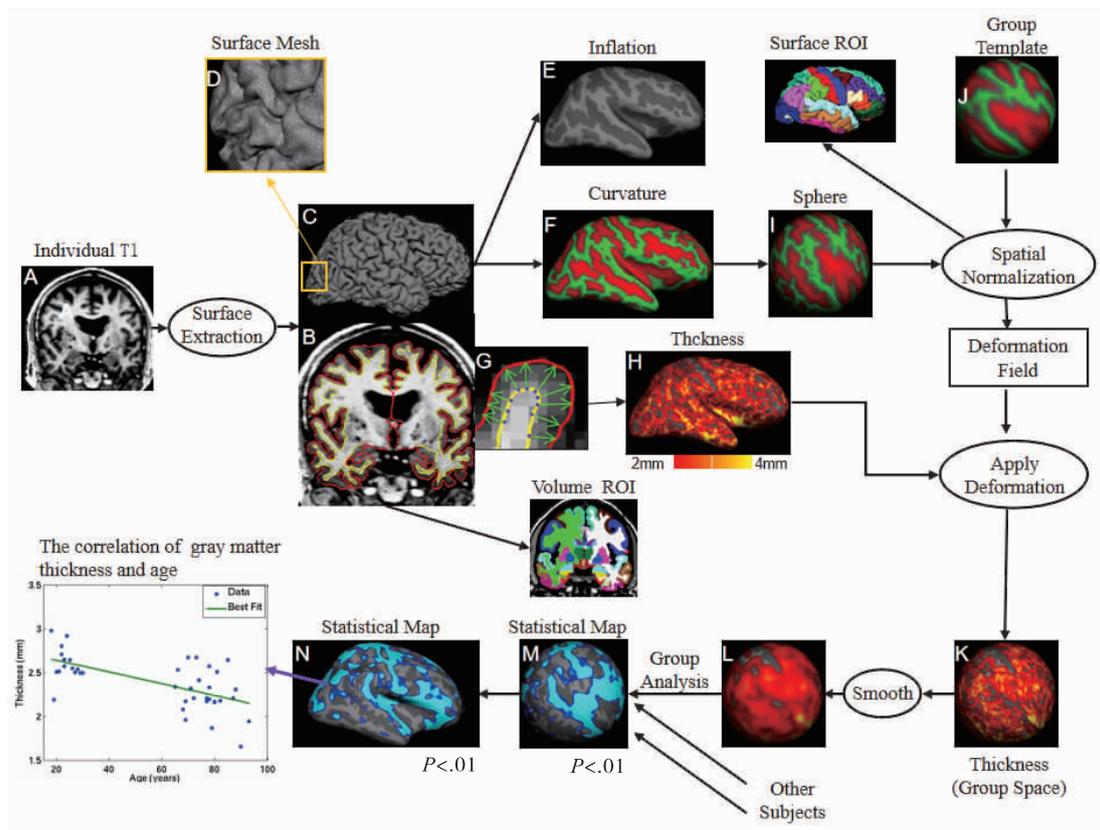


图 1 大脑皮层处理流程

Figure 1. Processing Process of the Cerebral Cortex

The picture was from the official website of Freesurfer (<http://www.freesurfer.net/>).

### 1.3 统计学分析

利用 Freesurfer 中的 QDEC 交互统计,对脑区的厚度、体积、表面积、曲率、脑沟深度进行组间对比。组间差异通过在  $P < 0.05$  (双侧) 处的蒙特卡洛检验

进行校正。年龄使用单因素方差分析,性别、吸烟、饮酒、病理类型、分期采用卡方检验或 Fisher 精确检验分析,双样本  $T$  检验分析正常组、治疗前组、治疗后组的皮层平均厚度、体积、表面积、曲率及脑沟深

度。以性别、年龄、吸烟、喝酒状况作为控制变量,对患者组临床参数与变化脑区厚度、体积、表面积、曲率、脑沟深度进行相关性分析。同时以性别、年龄、吸烟、喝酒状况作为控制变量,计算偏相关系数,将患者组临床参数(血常规、血脂、肿瘤标志物等指标)与变化脑区行相关性分析。

## 2 结果

### 2.1 患者组和正常组基本信息

正常组 39 例,男 20 例,女 19 例,平均年龄(48.90 ± 11.9)岁,年龄范围 21 ~ 81 岁;治疗前组共观察了 45 例 NSCLC 患者,男 28 例,女 17 例,平均年龄

(57.04 ± 8.1)岁,年龄范围 36 ~ 70 岁;临床分期: I 期 3 例, II 期 7 例, III 期 20 例, IV 期 15 例;病理类型:鳞癌 28 例,腺癌 17 例;治疗后组 42 例,男 30 例,女 12 例;平均年龄(59.93 ± 10.1)岁,年龄范围 40 ~ 79 岁;临床分期: I 期 4 例, II 期 6 例, III 期 16 例, IV 期 16 例;病理类型:鳞癌 28 例,腺癌 14 例;治疗方式:手术 22 例;化疗 39 例,均为以铂类为基础的两药联合化疗;接受放射治疗的患者 13 例,所有患者均采用三维适形调强放射治疗;靶向治疗 15 例。各组年龄、性别、饮酒和 AJCC 临床分期差异无统计学意义。吸烟差异有统计学意义(表 1)。

表 1 人口信息统计表

Table 1. Demographic Information

Demographic information	Healthy controls (n = 39)	Patients		F/x <sup>2</sup>	P
		Pre-treatment (n = 45)	Post-treatment (n = 42)		
Age (a)	48.90 ± 11.9	57.04 ± 8.1	59.93 ± 10.1	10.287 <sup>a</sup>	0.561
Gender (male/female)	20/19	28/17	30/12	3.483 <sup>b</sup>	0.175
Tobacco use	6 (15%)	22 (49%)	22 (52%)	14.043 <sup>b</sup>	0.001
Alcohol use	6 (15%)	11 (24%)	14 (33%)	3.513 <sup>b</sup>	0.173
Histological type (SC/AC)	N/A	17/28	14/28	0.178 <sup>b</sup>	0.665
AJCC cancer stage, 8th edition (I/II/III/IV)	N/A	3/7/20/15	4/6/16/16	0.594 <sup>b</sup>	0.898
Radiotherapy (yes/no)	N/A	N/A	13/29		
Targeted therapy (yes/no)	N/A	N/A	15/27		
Surgery (yes/no)	N/A	N/A	22/20		

<sup>a</sup>F-test; <sup>b</sup>Chi-squared test. N/A: Not applicable; SC: Squamous-cell carcinoma; AC: Adenocarcinoma; AJCC: American Joint Committee on Cancer.

### 2.2 各组脑区皮层平均厚度、体积、表面积、曲率、脑沟深度变化

脑区皮层平均厚度:治疗后组与治疗前组、正常组的皮层平均厚度双样本 T 检验,经过蒙特卡洛校正后(P = 0.05,校正值),左右脑半球皮层共呈现 6 个明显簇显示,显著增厚脑区为双侧中央前回、顶叶上回及额上回(具体脑区如图 2 所示,对应的变化脑区如表 2 所示)。治疗前组对比正常组的脑区皮层平均厚度差异无统计学意义。

脑区皮层体积:正常组、治疗前组、治疗后组的皮层体积双样本 T 检验结果显示,变化脑区主要在右侧大脑半球,具体变化区域包括右侧中央前回、中央前回及顶叶上回(表 3)。治疗前组与正常组对比显示中央前回及顶叶上回部位脑皮质体积萎缩,治疗后组与治疗前组对比中央前回、中央前回及顶叶上回的脑区皮质体积增加,治疗后组与正常组对比脑区变化不明显,差异无统计学意义(图 3)。

正常组、治疗前组、治疗后组脑区皮层表面积、曲率、脑沟深度的双样本 T 检验差异无统计学意义(表 4)。

### 2.3 治疗前后、病理类型、分期对脑区特征的影响

治疗前组患者仅大脑皮层体积有变化,治疗后组的患者大脑皮层体积及厚度均变化明显,因此,癌症本身及临床治疗主要影响大脑皮层厚度及体积,对表面积、曲率及脑沟深度未见明显影响。病理类型、临床分期与本研究变化脑区无相关性(表 4)。

### 2.4 患者组血常规、血脂等临床参数与变化脑区相关性分析结果

以性别、年龄、吸烟、喝酒作为控制变量,计算偏相关系数,分析患者组临床参数与变化脑区的相关性。结果显示:患者组左侧岛回平均厚度与血小板数呈负相关(r = -0.25, P = 0.022)(图 4)。中央前回、顶叶上回及额上回等主要变化脑区与临床参数未见明显相关性。

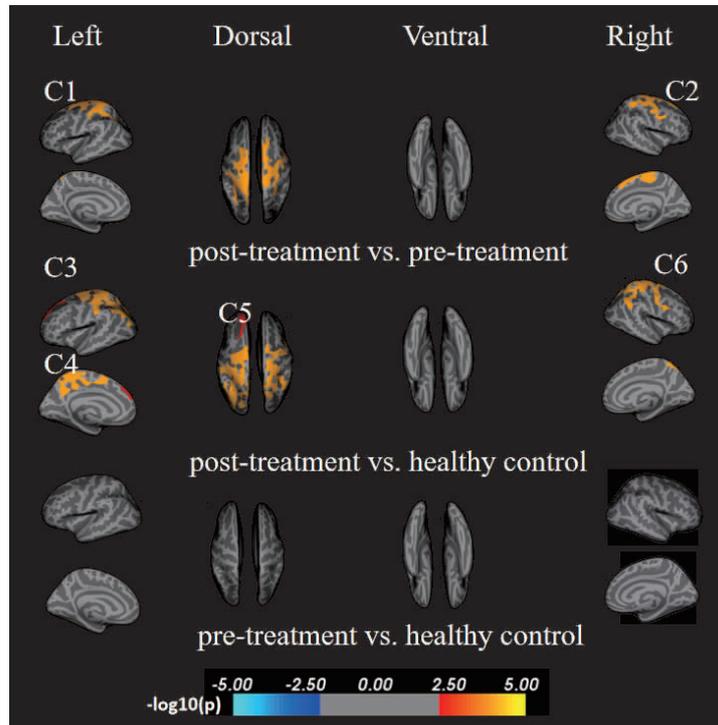


图 2 脑区厚度变化图

Figure 2. Changes in Cerebral Cortex Thickness

C1 – C6 indicate changes in the thickness of different brain regions; the corresponding regions of clustering are areas with statistically significant differences in cortical thickness. The color bar represents the degree of significance difference between groups.

表 2 皮层厚度变化脑区列表

Table 2. Cerebral distribution of Changes in Cortex Thickness

Group	Index	Brain region	Cluster size (mm <sup>2</sup> )	Vertex sequence	Matched Talairach vertex			T	P
					X	Y	Z		
Post-treatment vs pre-treatment	C1	Anterior central gyrus_L	5,275.23	11944	-36.8	-18.3	64.5	3.404	<0.001
		Superior parietal gyrus_L							
		Superior frontal gyrus_L							
	C2	Anterior central gyrus_R	5,956.04	12893	27.7	-14.4	60.2	3.265	<0.001
		Superior parietal gyrus_R							
		Superior frontal gyrus_R							
Post-treatment vs healthy control	C3	Anterior central gyrus_L	7,517.89	16474	-36.8	-18.3	64.5	3.022	<0.001
		Superior frontal gyrus_L							
		Superior parietal gyrus_L							
		Posterior central gyrus_L							
	C4	Superior parietal gyrus_L	3,179.56	7028	-16.2	-66.7	59.2	3.001	0.008
		Praecuneus_L							
		Paracentral lobule_L							
	C5	Superior frontal gyrus_L	1,336.37	2172	-8.9	49.4	25.8	2.724	0.017
	C6	Anterior central gyrus_R	6,172.44	13797	27.7	-14.4	60.2	3.153	<0.001
		Superior parietal gyrus_R							
		Inferior parietal cortex_R							
		Posterior central gyrus_R							
		Superior frontal gyrus_R							

The P value of the cluster corresponds to the vertex with the greatest statistical difference in a cluster.

表 3 皮层体积变化脑区列表

Table 3. Brain Regions with Cortical Volume Changes

Group	Index	Brain region	Cluster size (mm <sup>2</sup> )	Vertex sequence	Matched Talairach vertex			T	P
					X	Y	Z		
Post-treatment <i>vs</i> pre-treatment	R1	Posterior central gyrus_R	2,716.37	6505	30	-31.5	68.8	3.265	<0.001
		Anterior central gyrus_R							
		Superior parietal gyrus_R							
Post-treatment <i>vs</i> healthy control	R2	Posterior central gyrus_R	1,751.59	4186	13.1	-34.4	67.1	-2.83	<0.001
		Superior parietal gyrus_R							

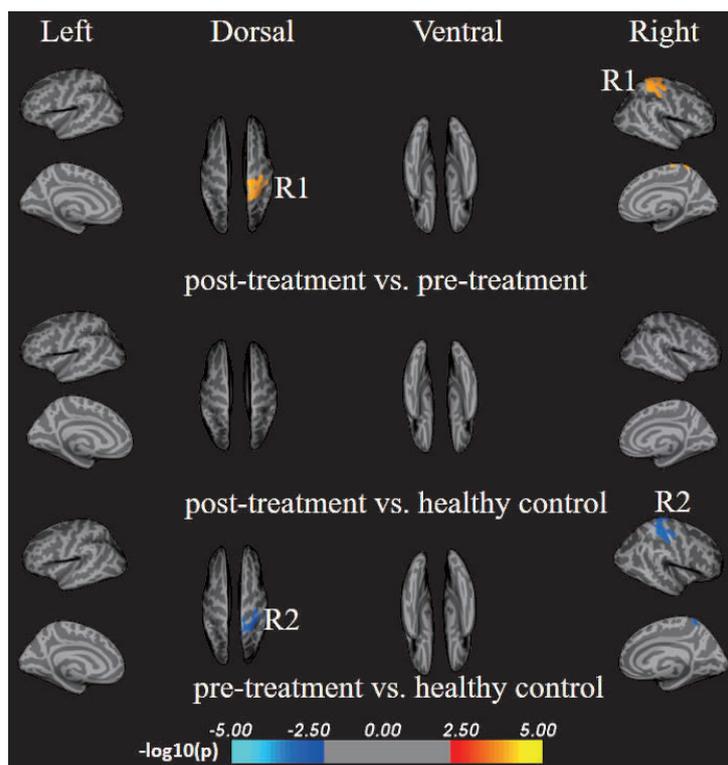


图 3 大脑皮层体积变化图

Figure 3. Changes in Cerebral Cortex Volume

R1 – R2 indicate changes in the volumes of different brain regions. The color bar represents the degree of significance difference between groups.

表 4 治疗前后、病理类型、分期与脑区特征影响

Table 4. Effects of Grouping, Pathological Type and Clinical Stage on the Characteristics of Brain Regions

Variable	Thickness	Volume	Surface area	Curvature	Sulcus depth
Post-treatment <i>vs</i> pre-treatment	Y	Y	N	N	N
Post-treatment <i>vs</i> healthy control	Y	N	N	N	N
Pre-treatment <i>vs</i> healthy control	N	Y	N	N	N
Histological type	N	N	N	N	N
Clinical stage	N	N	N	N	N

Monte Carlo correction was used,  $P < 0.05$  was set as the threshold.

Y: Significant change, N: No significant change.

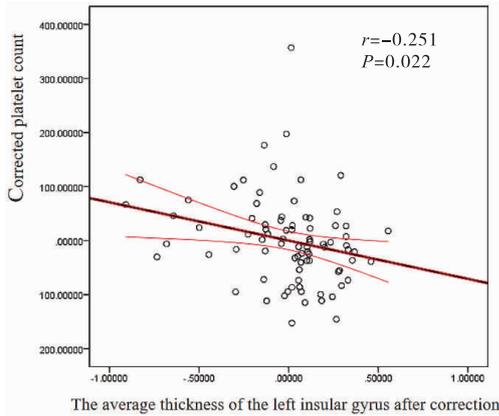


图 4 血小板与左侧岛回平均厚度相关性分析图  
Figure 4. Correlation between Platelets and the Average Thickness of the Left Insular Gyrus

### 3 讨论

本研究旨在利用解剖学、大脑皮层结构、临床参数等信息,建立 NSCLC 患者的大脑皮层变化模型。本研究基于大脑皮层表面形态学测量(surface-based morphometry, SBM)分析结果显示 NSCLC 患者在治疗前后均出现了大脑皮层结构的改变,且变化脑区主要集中在中央前后回及顶叶上回。在接受临床治疗前的 NSCLC 患者中央后回及顶叶上回的体积缩小,接受临床治疗后的肺癌患者脑区体积增加,并恢复至正常状态。对于厚度改变而言,治疗后组与治疗前组、正常组相比,治疗后组双侧中央前回、顶叶上回及额上回皮层均增厚。偏相关分析结果显示左侧岛回平均厚度与血小板数呈负相关。本研究中病理类型、临床分期与脑区厚度及体积变化无明显相关性。

癌症相关性认知功能损害(cancer-related cognitive impairment, CRCI)<sup>[12]</sup>是指癌症导致患者脑部功能结构受损而出现的认知功能障碍。本研究结果显示治疗前中央后回及顶叶上回的体积缩小,这与肺癌患者在接受治疗前的顶叶会出现低代谢区<sup>[13]</sup>、白质普遍减少<sup>[14]</sup>等研究结果一致。进一步证实了癌症本身可导致大脑皮质体积萎缩<sup>[15-16]</sup>,为研究及探索 CRCI 机制提供理论及影像学基础。同时研究结果显示 NSCLC 患者在接受临床治疗后中央后回及顶叶上回体积恢复至正常水平,说明临床治疗可减轻癌症对大脑皮层的影响。目前 CRCI 的病理生理机制已有相关研究,比如与肿瘤相关巨噬细胞释放促炎细胞因子改变了肿瘤周围微环境有关<sup>[17]</sup>,大脑

中较高水平的促炎细胞因子对神经是有毒性的,可诱发人类神经退行性疾病<sup>[18]</sup>;非中枢神经系统癌细胞释放的外泌体可在局部发挥作用,调节细胞机制,直接影响脑活动和认知功能,同时能够激活癌细胞脑转移,损害血脑屏障的完整性;此外,外泌体还可通过免疫细胞的外周免疫攻击触发大脑的应激反应<sup>[19]</sup>,外泌体含量及其释放的变化可引起大脑解剖结构的改变<sup>[20]</sup>。肺癌患者通过临床治疗中的手术、化疗、放疗及靶向治疗,杀伤并抑制肿瘤细胞生长,减少了促炎细胞因子及外泌体的释放,从而减轻了癌症本身对大脑皮层的改变,因此本研究结果显示治疗后的 NSCLC 患者大脑皮层体积恢复至与正常组无明显差异。

本研究中基线信息显示患者组与正常组吸烟情况存在统计学差异,所以在计算脑区皮层变化时,将吸烟作为协变量,避免了吸烟对数据结果的影响。对于厚度改变而言,治疗后组与治疗前组、正常组相比,治疗后组双侧中央前回、顶叶上回及额上回皮层均增厚,说明临床治疗有助于改善大脑结构及功能。顶叶的功能包括躯体感觉、语言、计算、自我运动知觉和视觉空间意识<sup>[21]</sup>,右顶叶受损可导致空间关系的障碍,如书写过程中对词距、行距的把握等。中央前回与额上回<sup>[22]</sup>毗邻,二者主管运动及工作记忆、注意力。中央前回与额上回皮质厚度的增加有助于改善治疗后癌症患者的运动能力、记忆力及注意功能。一项关于乳腺癌患者的随访研究结果显示在标准辅助治疗后,少数患者认知功能测量结果发生变化,但大多数人不受影响,甚至随着时间的推移有所改善<sup>[23]</sup>,同时脑功能链接随时间推移也会逐渐恢复<sup>[24]</sup>。对于 NSCLC 而言,也有研究表明接受治疗后 4~6 个月 NSCLC 患者的主观认知功能恢复,对注意力的客观测量也有改善<sup>[25]</sup>。同时有研究结果显示 NSCLC 患者出现化疗后认知功能障碍的现象是暂时的<sup>[26-27]</sup>,结束治疗后肺癌患者的大脑结构及认知功能<sup>[28]</sup>可以得到恢复及改善<sup>[29-30]</sup>,本研究治疗后的 NSCLC 患者均已结束治疗超过 4 个月,虽然缺乏认知功能恢复的客观评定,但影像学结果证实治疗后 NSCLC 患者大脑结构变化得到了改善。

目前肺癌大脑皮层的研究主要集中在大脑皮层厚度及体积变化<sup>[14,31]</sup>,这与本研究结果显示大脑皮层的形态学变化主要为厚度和体积的结果一致。虽然在本研究厚度变化结果中,岛回厚度增加并不显著,但偏相关分析中显示岛回的厚度与血小板存在负相关,左侧岛回皮层厚度越厚,血小板越低。岛叶

属于边缘系统,由多个岛回构成,有研究结果显示岛叶具有参与情感、执行注意任务等功能,岛叶形态及功能的变化参与抑郁症的发生发展过程<sup>[32]</sup>,岛叶皮层增厚有助于缓解抑郁症状<sup>[33]</sup>。NSCLC 患者临床治疗结束后情绪可能得到改善,大脑结构发生改变,因此岛回结构可能出现变化。同时,血小板降低可能的原因有两个,其一,血小板与恶性肿瘤关系密切,肿瘤细胞可激发并活化血小板,同时血小板可促进肿瘤细胞转移<sup>[34]</sup>,肺癌患者接受临床治疗后,抑制了肿瘤细胞的生长、转移,肿瘤细胞活化血小板能力降低,使血小板数目减少;其二,放化疗可导致患者骨髓抑制,骨髓造血受抑制导致白细胞、中性粒细胞及血小板数目减少。但本文治疗后左侧岛回皮层厚度增加与血小板数目降低呈负相关的具体原因及机制仍需进一步研究。

本研究为回顾性研究,选择偏差是不可避免的,研究结果需要有大量前瞻性队列研究来验证。此外,本研究病例数偏少,缺乏认知功能评价,后续将设置自身前后对照组,采集治疗前、治疗中、治疗后肺癌患者颅脑 MRI 及功能 MRI 影像,以及进行生活质量评估量表、蒙特利尔评估量表等学量表测试,进一步探讨肺癌患者颅脑 MRI 影像学改变及其与认知功能的关系。

**作者声明:**本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

**学术不端:**本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:**经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:**本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

#### [参考文献]

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.

[2] Kauffmann-Guerrero D, Kahnert K, Huber RM. Treatment sequencing for anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. Drugs, 2021, 81(1):87-100.

[3] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.

[4] Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2020,41(1):1-24.

[5] Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes[J]. Nat Rev Cancer, 2007,7(3):192-201.

[6] Root JC, Pergolizzi D, Pan H, *et al.* Prospective evaluation of functional brain activity and oxidative damage in breast cancer: Changes in task-induced deactivation during a working memory task[J]. Brain Imaging Behav, 2021, 15(3):1364-1373.

[7] Park HY, Lee H, Sohn J, *et al.* Increased resting-state cerebellar-cortical connectivity in breast cancer survivors with cognitive complaints after chemotherapy[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):12105.

[8] Bai X, Zheng J, Zhang B, *et al.* Cognitive dysfunction and neurophysiologic mechanism of breast cancer patients undergoing chemotherapy based on resting state functional magnetic resonance imaging[J]. World Neurosurg, 2021, 149:406-412.

[9] Groeneveld O, Reijmer Y, Heinen R, *et al.* Brain imaging correlates of mild cognitive impairment and early dementia in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2018, 28(12):1253-1260.

[10] Rom S, Zuluaga-Ramirez V, Gajghate S. Hyperglycemia-driven neuroinflammation compromises BBB leading to memory loss in both diabetes mellitus (DM) type 1 and type 2 mouse models[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(3):1883-1896.

[11] Mossello E, Simoni D. High blood pressure in older subjects with cognitive impairment[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2016, 84(1-2):730.

[12] Oxman TE, Silberfarb PM. Serial cognitive testing in cancer patients receiving chemotherapy[J]. Am J Psychiatry, 1980, 137(10):1263-1265.

[13] Li WL, Fu C, Xuan A, *et al.* Preliminary study of brain glucose metabolism changes in patients with lung cancer of different histological types[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(3):301-304.

[14] Simo M, Root JC, Vaquero L, *et al.* Cognitive and brain structure changes in a lung cancer population[J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(1):38-45.

[15] Amidi A, Wu LM. Structural brain alterations following adult non-CNS cancers: A systematic review of the neuroimaging literature[J]. Acta Oncol, 2019, 58(5):522-536.

[16] Madhyastha S, Somayaji SN, Rao MS, *et al.* Hippocampal brain amines in methotrexate-induced learning and memory deficit[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2002, 80(11):1076-1084.

[17] Allavena P, Mantovani A. Immunology in the clinic review series; focus on cancer: Tumour associated macrophages; undisputed stars of the inflammatory tumour microenvironment[J]. Clin Exp Immunol, 2012, 167(2):195-205.

[18] Zipp F, Aktas O. The brain as a target of inflammation; Common pathways link inflammatory and neurodegenerative diseases[J]. Trends Neurosci, 2006, 29(9):518-527.

[19] Koh YQ, Tan CJ, Toh YL, *et al.* Role of exosomes in cancer-related cognitive impairment[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8):

- 2755.
- [20] Hinzman CP, Baulch JE, Mehta KY, *et al.* Plasma-derived extracellular vesicles yield predictive markers of cranial irradiation exposure in mice[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):9460.
- [21] Velásquez C, Gómez E, Martino J. Mapping visuospatial and self-motion perception functions in the left parietal lobe[J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 45(VideoSuppl2):V8.
- [22] 李伟. 人类额上回亚区及其连接模式[D]. 天津:天津医科大学, 2014.
- [23] Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, *et al.* A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(6):828-34.
- [24] McDonald 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.
- [25] van de Kamp HJ, Molder Mt, Schulkes KJG, *et al.* Impact of lung cancer treatment on cognitive functioning[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(2):114-126.
- [26] Simó M, Root JC, Vaquero L, *et al.* Cognitive and brain structural changes in a lung cancer population[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(1):38-45.
- [27] Kaasa S, Olsnes BT, Thorud E, *et al.* Reduced short-term neuropsychological performance in patients with nonsmall-cell lung cancer treated with cisplatin and etoposide[J]. *Antibiot Chemother* (1971), 1988, 41:226-231.
- [28] Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, *et al.* Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: A follow-up study in breast cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(9):1387-1397.
- [29] Whitney KA, Lysaker PH, Steiner AR, *et al.* Is “chemobrain” a transient state? A prospective pilot study among persons with non-small cell lung cancer[J]. *J Support Oncol*, 2008, 6(7):313-321.
- [30] van de Kamp HJ, Molder MT, Schulkes KJG, *et al.* Impact of lung cancer treatment on cognitive functioning[J]. *Clin Lung Cancer*, 2020, 21(2):114-126.
- [31] Shiroishi MS, Gupta V, Bigjahan B, *et al.* Brain cortical structural differences between non-central nervous system cancer patients treated with and without chemotherapy compared to non-cancer controls: A cross-sectional pilot MRI study using clinically-indicated scans[J]. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 2017, 10572:105720G.
- [32] 朱琳,文春梅,吴喆,等. 大脑岛叶形态及功能改变与抑郁症的关系研究进展[J]. *山东医药*, 2017, 57(43):97-99.
- [33] van Eijndhoven P, Mulders P, Kwekkeboom L, *et al.* Bilateral ECT induces bilateral increases in regional cortical thickness[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(8):e874.
- [34] 周羽,向启云. 血小板与恶性肿瘤及其转移的关系[J]. *临床血液杂志*, 2010, 23(6):343-344.