· 综述 ·

癌症相关性疲劳的病理生理学研究现状

王磊, 杨宇*

(哈尔滨医科大学附属第二医院肿瘤内科, 哈尔滨 150000)

【摘要】 癌症相关性疲劳(CRF)是与癌症或癌症治疗相关的疲劳,是癌症患者的一个主要症状。CRF发病率高,并严重影响癌症患者的生活质量及治疗依从性,因此分析CRF已经成为近年来肿瘤界的研究重点。CRF受多因素影响且临床表现高度多变,目前关于CRF的病理生理学机制存在多种假设,本文主要综述了关于CRF的病理生理学机制研究现状。

【关键词】 肿瘤;细胞因子;癌症相关性疲劳;机制

【中图分类号】 R73 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.01.020

Status quo of pathophysiology of cancer-related fatigue

WANG Lei, YANG Yu*

(Department of Medical Oncology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Cancer-related fatigue (CRF), associated with occurrence of cancer or anti-cancer therapy, is a major symptom of cancer patients. With a high incidence, CRF seriously affects the quality of life and treatment compliance of cancer patients, which has become the focus of cancer research in recent years. CRF may be multifactorial and highly varied in clinical manifestations. At present, several hypotheses have been put forward about the mechanism of CRF. The current article is to review the status quo of the research on the pathophysiological mechanism of CRF.

【Key words】 neoplasms; cytokine; cancer-related fatigue; mechanism

Corresponding author: YANG Yu, E-mail: Yangyu13836125585@163.com

癌症相关性疲劳(cancer-related fatigue, CRF)是癌症患者最常见的症状,它贯穿癌症患者的所有阶段^[1,2]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南将CRF定义为一种痛苦的、持续存在的、与癌症或癌症治疗相关的身体、情绪或认知疲劳的主观感受,这种疲劳与近期的体力消耗不成正比,并影响机体的功能。CRF与正常健康人群感受疲劳的概念是完全不同的,且不能通过充足的睡眠或充分休息而缓解,严重时会影响患者的生存质量。另外,CRF也可作为症状群的一部分发生,包括厌食-恶病质综合征和神经心理障碍等^[3]。本文主要对文献进行叙述性回顾,并综述目前关于CRF病理生理学机制的研究现状。

1 CRF概述

CRF在肿瘤患者中很常见,严重程度和痛苦程度也很高,但其病理生理机制尚不完全明确,发病机制也较为复杂,其中认知、情绪、心理社会和躯体等

都是影响CRF发生的相关因素。CRF分为中枢性疲劳和外周性疲劳两类。中枢性疲劳可能是由于中枢神经系统(central nervous system, CNS)产生的控制自主运动的信号无法传递导致的,表现为患者无法完成预期的生理和心理任务,但没有明显的认知困难或运动无力^[1,2]。外周性疲劳则表现为肌肉无法响应中枢刺激^[4],这可能是神经肌肉接头或肌肉内的三磷酸腺苷(ATP)功能障碍或肌肉代谢产物累积造成的^[2,3]。目前关于中枢性疲劳主要提出以下几种假说,包括细胞因子失调假说、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic pituitary adrenal axis, HPA)轴破坏假说、昼夜节律失调假说、血清素失调假说和迷走神经传入的假说,关于外周性疲劳的机制主要是肌肉代谢失调假说^[4-7]。详述如下。

2 CRF的病理生理学假说

2.1 细胞因子失调假说

细胞因子是调节免疫、炎症和造血的一类信号

分子,这些信号会改变人的行为、神经活动和心理过程。首先,肿瘤患者在接受放疗或化疗时往往伴随着组织损伤,而细胞因子则会通过内分泌途径或迷走神经途径将机体受到损伤的信号传递给大脑,导致炎症介质释放^[5]。其中释放到外周的白细胞介素 1 β (interleukin, IL-1 β) 可通过与不同细胞(上皮细胞,肝细胞,脾细胞和白细胞)上的 IL-1 特异性受体结合而发挥其生物学效应,促使这些细胞产生肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-6、IL-1RA 和可溶性肿瘤坏死因子受体 1 和 2 (soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2, sTNFR-1/2)。这种由 IL-1 β 驱动的全身炎症反应有助于机体重新维持稳态,有利于患者的生存。但是为了维持这种稳态,机体会出现疲劳、嗜睡、认知障碍或睡眠障碍等疾病行为,以减少能量需求和能量储备,并将其重新用于维持免疫系统功能和机体的产热^[8]。其次, C-反应蛋白、白细胞介素及干扰素等细胞因子还可以通过贫血、恶病质和抑郁症等疾病引起中枢性疲劳,或通过线粒体损伤引起外周性疲劳^[9,10]。以往的文献表明,促炎细胞因子信号通路失调是 CRF 的重要基础,而且其与一些假说有交叉作用,包括直接影响 HPA、改变血清素代谢、激活迷走神经传入等。因此,促炎细胞因子活性增强可能在 CRF 中起着重要的病因作用^[5,9],需要进一步挖掘数据进行分析。

2.2 HPA 轴破坏假说

该假说认为,癌症及其治疗过程会对机体产生多种影响,如下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 释放缺陷、慢性应激造成的 CRH 受体下调,以及促炎性细胞因子 (IL-1、IL-6、TNF- α)、5-羟色胺 (5 hydroxytryptamine, 5-HT) 水平的变化和睡眠障碍等,这些都会扰乱 HPA 轴^[4,11-14]。HPA 轴在生理反应中起着调节皮质醇释放的作用。当 HPA 轴被破坏时,降低的皮质醇水平可以通过反馈回路增加细胞因子的产生,继而产生 CRF。这与上文提到的细胞因子假说相呼应。

2.3 昼夜节律失调假说

昼夜节律是指生理、心理和行为在 24 h 中的变化规律,他们对环境的变化很敏感,并随年龄的增长而改变。人体的昼夜节律调节觉醒、体温、激素分泌和睡眠等各种行为。研究表明,癌症或其治疗过程会影响昼夜节律系统,扰乱个体的觉醒或睡眠模式^[15]。有研究发现,相对于对照组,CRF 组患者表现出异常的睡眠模式,其在正常睡眠的时间里清醒程度较高,而在正常活动时间里睡眠时间较

长^[15,16]。在健康个体中,皮质醇水平呈现出与休息-活动周期类似的昼夜模式,即在早晨达到峰值,而随着一天中时间的进行,皮质醇水平缓慢下降^[4,6,7]。但当机体受到癌症等慢性应激的刺激时,昼夜节律的失调将导致皮质醇水平长期升高,皮质醇分泌的改变和昼夜节律的紊乱都促使 HPA 轴功能发生障碍,从而产生 CRF^[17-19]。除此之外,昼夜节律还可以调节免疫系统,改变细胞因子和肿瘤相关细胞因子 (IL-6、TNF- α 、TGF- α) 的生成^[19],而这些又与上文提到的细胞因子假说交互。

2.4 5-HT 失调假说

该假说认为,CRF 可能是由大脑局部区域 5-HT 水平异常增高或其受体上调导致的^[20]。5-HT 及其受体相互影响,通过下丘脑室旁核 5-HT 受体激活调控上游 CRH 而影响 HPA 轴。5-HT 受体激活还可间接增加皮质醇和细胞因子水平,改变 HPA 功能,降低体力劳动能力。研究认为,持续升高的 5-HT 水平会破坏 HPA 轴,降低皮质醇的产生,这与上述低皮质醇血症和细胞因子理论交叉^[4,6,7,14,21]。另外细胞因子激活吲哚胺 2,3-双加氧酶引起的炎症也会导致疲劳。这一过程将色氨酸 (5-HT 前体) 代谢成犬尿氨酸,犬尿氨酸被进一步代谢成神经毒性代谢物,这些代谢物可能在抑郁症中发挥作用,并与肺癌患者的疲劳有关^[22]。

2.5 迷走神经的传入神经激活

迷走神经除了向多个内脏器官提供副交感神经传出外,还含有 80%~90% 的传入纤维,将内脏自主神经、运动和感觉功能传递给脑干^[4-7,21]。该假说认为癌症及其治疗可导致神经活性分子(如血清素、细胞因子和前列腺素等)的外周释放增加,而这些分子可以激活迷走神经的传入神经^[23]。激活的传入神经通过调节肌肉张力降低了躯体的运动能力,并使与疲劳相关的脑区(如下丘脑)产生可塑性的变化,发生 CRF。一项动物实验证实,膈下迷走神经切断术可以减轻或消除疲劳症状,这也进一步证明了迷走神经的传入神经激活在 CRF 中起重要作用^[24,25]。

2.6 肌肉代谢失调假说

肌肉代谢失调假说认为,癌症或其治疗会破坏肌浆网、增加细胞内钙水平、损伤线粒体,从而损害个人执行物理任务的能力^[2,3,6]。肌浆网的损伤可导致代谢产物在神经肌肉接头处和骨骼肌中堆积,并通过干扰肌浆网钙的释放、降低肌动蛋白和肌球蛋白对钙或 ATP 的敏感性,直接或间接地在神经肌肉接头处或肌纤维内产生代谢性疲劳^[6]。另一方

面,ATP 是骨骼肌收缩的主要能量来源,正常情况下,它被线粒体中氧化磷酸化形成的 ATP 迅速补充,但癌症患者由于食欲的变化和治疗的副作用,经常会导致能量摄入的减少,影响 ATP 的生成。ATP 得不到补充就会损害肌肉功能,降低体力劳动能力,导致主观疲劳。

3 小结

CRF 的表现可能受到认知、情感、社会心理和身体因素相互作用的影响,且临床表现高度多变,患者可同时存在复杂的生化、生理和心理的失调。虽然 CRF 的病理生理学机制尚未完全明了,但综上所述,越来越多的研究证实细胞因子失调在 CRF 的发生过程中发挥着关键作用。毫无疑问,持续的研究将提高我们对 CRF 病理生理学的理解,进而找到合适的方法改善 CRF 患者的生存质量。

【参考文献】

[1] Kirkova J, Aktas A, Walsh D, *et al.* Consistency of symptom clusters in advanced cancer[J]. *Am J Hosp Palliat Med*, 2010, 27(5): 342-346. DOI: 10.1177/1049909110369869.

[2] Yavuzsen T, Davis MP, Ranganathan VK, *et al.* Cancer-related fatigue: central or peripheral? [J]. *Pain Symptom Manag*, 2009, 38(4): 587-596. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2008.12.003.

[3] Prinsen H, Van Dijk J, Zwarts M, *et al.* The role of central and peripheral muscle fatigue in postcancer fatigue: a randomized controlled trial[J]. *Pain Symptom Manag*, 2015, 49(2): 173-182. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2014.06.020.

[4] Saligan LN, Olson K, Filler K, *et al.* The biology of cancer related fatigue: a review of the literature [J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(8): 2461-2478. DOI: 10.1007/s00520-015-2763-0.

[5] Perl MM, Hevey D, Boyle NT, *et al.* C-reactive protein predicts fatigue independently of depression in breast cancer patients prior to chemotherapy[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 34: 108-119. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.07.177.

[6] Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, *et al.* Mechanisms of cancer-related fatigue[J]. *Oncologist*, 2007, 12(Suppl 1): 22-34. DOI: 10.1634/theoncologist.12-S1-22.

[7] Wang XS. Pathophysiology of cancer-related fatigue[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2008, 12(Suppl 5): 11-20. DOI: 10.1188/08.cjon.s2.11-20.

[8] Wood LJ, Weymann K. Inflammation and neural signaling: etiologic mechanisms of the cancer treatment-related symptom cluster[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2013, 7(1): 54-59. DOI: 10.1097/SPC.0b013e32835dabe.

[9] Bower JE, Ganz PA, Tao ML, *et al.* Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(17): 5534-5540. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2584.

[10] Bower JE, Lamkin DM. Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 30: S48-S57. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.06.011.

[11] Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue[J]. *Cancer*, 2001, 92(Suppl 6): 1684-1688. DOI: 10.1002/1097-0142(20010915)92.

[12] Bakheit AM, Behan PO, Dinan TG, *et al.* Possible upregulation of hypothalamic 5-hydroxytryptamine receptors in patients with postviral fatigue syndrome[J]. *Brit Med J (Clin Res Ed)* 1992, 304(6833): 1010-1012. DOI: 10.1136/bmj.304.6833.1010.

[13] Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2002, 5(4): 375-388. DOI: 10.1017/s1461145-7020-03103.

[14] Neeffjes EC, van der Vorst MJ, Blauwhoff-Buskermolen Set, *et al.* Aiming for a better understanding and management of cancer-related fatigue[J]. *Oncologist*, 2013, 18(10): 1135-1143. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0076.

[15] Parker KP, Bliwise DL, Ribeiro M, *et al.* Sleep/wake patterns of individuals with advanced cancer measured by ambulatory polysomnography[J]. *Clin Oncol*, 2008, 26(15): 2464-2467. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2135.

[16] Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, *et al.* Cancer-related fatigue and sleep disorders [J]. *Oncologist*, 2007, 12(Suppl 1): 35-42. DOI: 10.1634/theoncologist.12-S1-35.

[17] Schmidt ME, Semik J, Habermann N, *et al.* Cancer-related fatigue shows a stable association with diurnal cortisol dysregulation in breast cancer patients [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 52: 98-105. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.10.005.

[18] Schrepf A, Clevenger L, Christensen D, *et al.* Cortisol and inflammatory processes in ovarian cancer patients following primary treatment: relationships with depression, fatigue, and disability[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 30(Suppl 5): S126-S134. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.07.022.

[19] Sephton SE, Lush E, Dedert EA, *et al.* Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 30(Suppl 30): S163-S170. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.07.019.

[20] Andrews PL, Morrow GR, Hickok JT, *et al.* Mechanisms and Models of Fatigue Associated with Cancer and Its Treatment: Evidence of Pre-clinical and Clinical Studies [M]. England: Oxford University Press, 2004: 51-87.

[21] Jager A, Sleijfer S, van der Rijt CC. The pathogenesis of cancer related fatigue: could increased activity of pro-inflammatory cytokines be the common denominator? [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(2): 175-181. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.11.023.

[22] Kurz K, Fiegl M, Holzner B, *et al.* Fatigue in patients with lung cancer is related with accelerated tryptophan breakdown[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36956. DOI: 10.1371/journal.pone.0036956.

[23] Nijijima A. The afferent discharges from sensors for interleukin-1 β in the hepatoportal system in the anaesthetized rat[J]. *J Auton Nerv Syst*, 1996, 61(3): 287-291. DOI: 10.1016/S0165-1838(96)00098-7.

[24] Opp MR, Toth LA. Somnogenic and pyrogenic effects of interleukin-1 β and lipopolysaccharide in intact and vagotomized rats[J]. *Life Sci*, 1998, 62(10): 923-936. DOI: 10.1016/S0024-3205(98)-00010-1.

[25] Hansen MK, Krueger JM. Subdiaphragmatic vagotomy blocks the sleep- and fever-promoting effects of interleukin-1 β [J]. *Am J Physiol*, 1997, 273(Part 2): R1246-R1253. DOI: 10.1046/j.1365-201X.1997.00214.x.