

化学脑的细胞机制和治疗:来自衰老和神经退行性疾病的见解

Lien D Nguyen¹和芭芭拉 E 埃利希^{2*} 

抽象的

化疗是挽救癌症患者生命的一种治疗方法,但也会导致幸存者出现长期认知障碍或“化疗脑”。然而,一些挑战,包括不精确的诊断标准、多种混杂因素以及不明确和异质的分子机制,阻碍了对化学脑预防和治疗的有关研究。随着癌症幸存者数量的迅速增加,化学脑是一个紧迫但未得到满足的临床需求。在这里,我们利用神经科学各个领域的广泛知识来深入了解化学脑的机制。我们首先概述为什么有丝分裂后的成人脑特别容易受到化疗的影响。接下来,通过与正常衰老、阿尔茨海默病和创伤性脑损伤进行比较,我们确定了可能构成化学脑认知缺陷的普遍细胞机制。我们进一步确定了针对这些细胞机制的现有神经系统药物,这些药物可以重新用作化学脑的治疗方法,其中一些已经被证明在动物模型中有效。最后,我们简要描述了进一步推进我们对化学脑的理解并促进有效预防和预防的发展的未来步骤。

治疗。

关键词老化;化学疗法;认知障碍;神经变性
疾病;创伤性脑损伤

DOI 10.15252/emmm.202012075 | 2020 年 1 月 24 日收到 | 2020 年 3 月 9 日修订 |
2020 年 4 月 1 日接受 | 2020 年 4 月 29 日在线发布 EMBO Mol Med
(2020) 12: e12075

有关本文中使用的缩写词,请参阅词汇表。

介绍

由于意识、筛查、预防、诊断和治疗方面的进步,癌症存活率已显著提高。例如,乳腺癌的平均 5 年生存率从 1975-1977 年的 75% 增加到 2008-2014 年的 91% (Noone 等人,2018 年)。然而,大多数治疗,

包括常规化学疗法和免疫疗法等较新疗法在内的药物都与严重的、有时是持久的或不可逆的副作用有关。据估计,2019 年仅美国就有 1690 万癌症幸存者

(Miller et al, 2019),很明显减轻这些副作用是临床的迫切需要。

自 1940 年代发现用于治疗急性淋巴细胞白血病的抗叶酸剂 (Farber & Diamond, 1948 年) 以来,化学疗法仍然是许多类型癌症的主流治疗方法 (Noone 等人,2018 年),并且在转移导致局部手术的后期阶段必不可少。1978 年,人们开始关注化疗对癌症患者情绪和认知状态的影响,以及临床医生和患者如何严重低估这些影响 (Levine 等人,1978 年)。然而,直到 2000 年代初期,一系列流行病学和影像学研究才最终支持乳腺癌患者的认知能力下降具有真正的生理基础 (Ahles & Saykin, 2001, 2002; Ahles et al, 2002; Saykin et al, 2003)。尽管如此,人们对潜在的机制仍然知之甚少。

我们专注于化疗对成人中枢神经系统 (CNS) 的影响,从而导致俗称化疗脑的症状。在这里,我们比较了化学脑与衰老、阿尔茨海默病 (AD) 和创伤性脑损伤 (TBI)。我们的目标是利用来自更广泛研究学科的知识来解决最近公认的化学脑主题。

尽管影响认知能力的疾病在机制、症状、风险、发作和受影响的解剖位点方面很复杂,但它们有相似之处。这篇综述将促进跨学科思考,并使实验室能够分享解决化学脑问题的专业知识。

影像学研究的症状、流行病学和发现

癌症患者在化疗期间和化疗后普遍存在认知问题。横断面和纵向研究表明,短期记忆、工作记忆和语言能力最常受到影响,其次是视觉空间记忆、执行功能和注意力广度 (有关荟萃分析,请参阅

| | | | |
|---------|---|---|---|
| 词汇表 | | | |
| 阿尔茨海默氏病 | 以β淀粉样蛋白和纤维状tau缠绕的病理沉积为特征的疾病,导致进行性突触和神经元丢失。 AD 最初表现为轻度的短期记忆丧失,随后是记忆、言语和执行功能的严重丧失。 | 髓鞘形成 | 轴突周围绝缘髓鞘的形成在儿童早期迅速发生,然后持续到青春期和成年期。 |
| | | 神经发生和神经胶质生成 大脑生态位区域的神经前体细胞产生新神经元和神经胶质细胞的过程。 | |
| 星形胶质细胞 | 为神经元提供氧气、生长因子和营养物质,并循环离子和神经递质,以维持大脑微环境的稳态。 | 神经炎症 | 大脑先天的激活对有害刺激 (如创伤、病原体和有毒代谢物)作出反应的免疫机制。 |
| 血脑屏障 | 在周围神经系统和中枢神经系统之间形成选择性边界,还可以阻止大多数药物进入大脑,但会在神经炎症后受到损害。 | 神经递质 | 促进神经元之间和不同大脑区域之间通信的化学信使。 |
| | | 正常老化 | 以分子、细胞和全身水平的变化和错误逐渐积累为特征的过程,导致智力缓慢退化,增加对疾病和死亡的易感性。 |
| 化疗脑 | 一组反映认知能力下降的症状,无论是可逆的还是不可逆的,一部分成年非中枢神经系统癌症患者经历的是化疗的直接影响。即使在控制了治疗方案、情绪状态和癌症负担等因素后,这些影响仍然存在。 | 少突胶质细胞 | 形成围绕神经元轴突的髓鞘,允许更快地传播电信号。 |
| 化疗 | 使用药物靶向快速分裂的癌细胞包括烷化剂、抗代谢物、抗生素、拓扑异构酶抑制剂和有丝分裂抑制剂。 | 静止 | 以可逆增殖停滞为特征的细胞状态。 休眠细胞可以响应各种刺激 (例如组织损伤)而迅速重新进入细胞周期。 |
| 树突 | 接收来自其他神经元的输入的神经元的分支结构。 | 衰老 | 细胞状态的特征是不可逆的增殖停滞和炎症细胞因子、生长因子和蛋白酶的分泌增加,从而导致与年龄相关的炎症。 |
| 额叶皮层 | 对工作记忆和高级认知功能 (如计划、注意力和决策制定)很重要的区域。神经元、棘或树突的缺失会导致皮质变薄。 | 刺 | 专门用于形成突触接触的树突上的小膜状突起。 |
| 海马体 | 将短期记忆巩固为长期记忆和空间记忆所必需的结构。 | 创伤性脑损伤 | 当外力伤害大脑时发生,导致意识丧失等急性症状,继而出现慢性症状 |
| 小胶质细胞 | 常驻巨噬细胞不断检查中枢神经系统的损伤和异常情况。作为对损伤的反应,小胶质细胞变得高度运动,迁移到并隔离损伤部位,并分泌炎症细胞因子和吞噬细胞碎片或受损 | | |
| | 神经元。 | | |

斯图尔特等人,2006 年;吉姆等人,2012 年;林德纳等人,2014 年)。这些缺陷往往是微妙的,因此具有化学脑的癌症幸存者表现在正常范围的低端,但尚未进入病理范围 (Nelson & Suls,2013)。这种微妙之处,加上对旨在检测更严重的局部缺陷 (如 TBI、中风和 AD)的测试的依赖,意味着这些认知

变化往往未被临床医生发现或低估 (Horowitz 等人,2018 年)。客观地定义和测量化学脑的困难导致在估计具有化学脑的癌症幸存者百分比方面存在巨大差异,范围从 17% 到 75% (Wefel & Schagen, 2012)。值得注意的是,被诊断为化疗脑的癌症幸存者的百分比往往是相反的

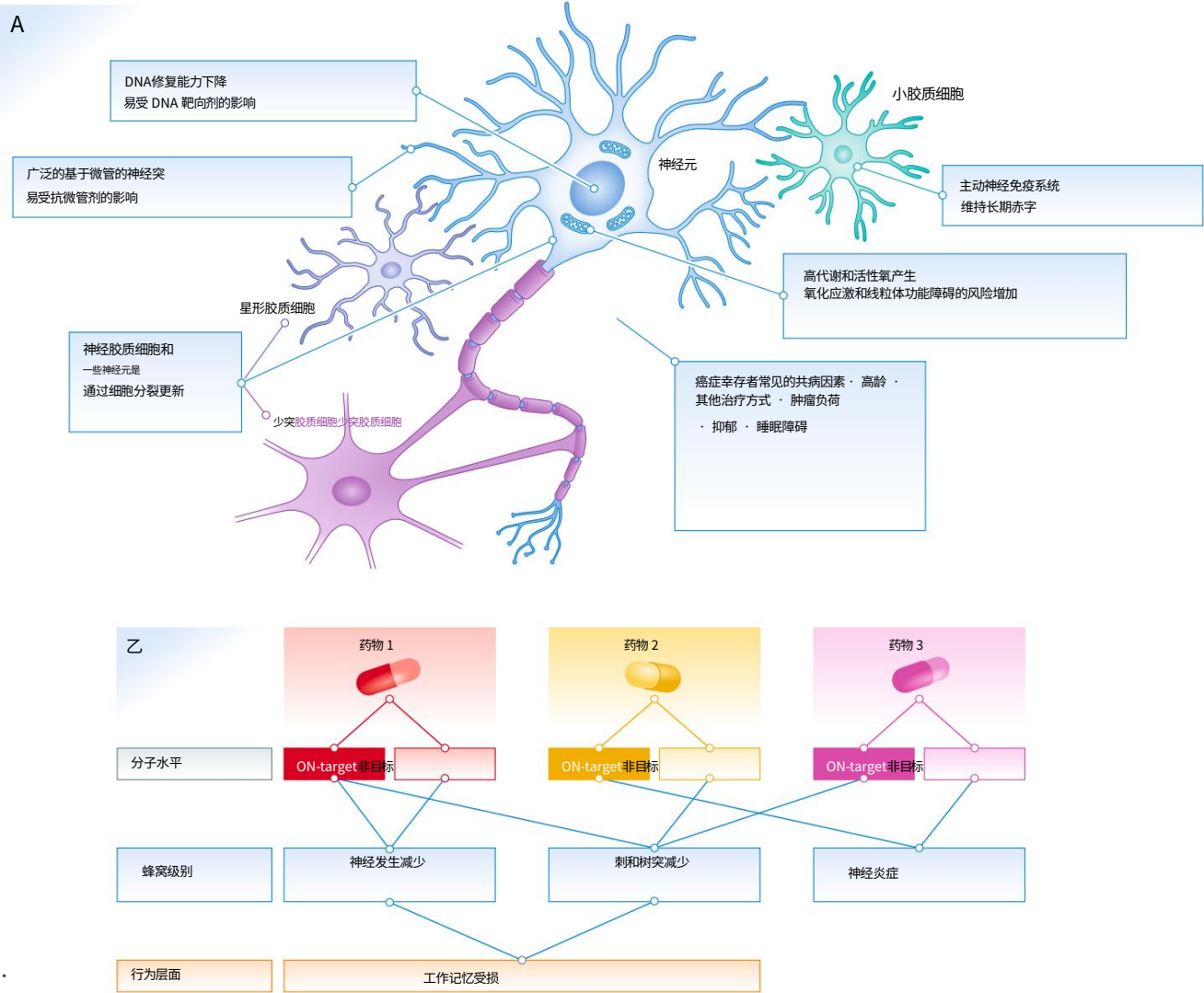


图 1. 化学脑的分子机制非常复杂和异质。
(A) 中枢神经系统 (CNS) 本质上易受化疗药物的靶向作用影响, 恢复能力低。首先, 由于大多数神经元是非分裂细胞, 它们缺乏几种 DNA 修复机制, 这使它们对 DNA 靶向剂敏感。其次, 神经元依赖于广泛的基于微管的网络来实现适当的功能和通信, 这使得它们容易受到微管靶向剂攻击。第三, 化疗可以减少神经发生和胶质细胞生成, 这是维持中枢神经系统健康和可塑性所需的关键过程。第四, 神经胶质细胞有助于警惕神经免疫系统, 并且在过度激活时可能具有破坏性。最后, 高代谢、活性氧化物质 (ROS) 的大量产生以及癌症幸存者常见的合并症因素使中枢神经系统特别容易受到外部伤害。(B) 说明化学脑机制的复杂性和异质性的模型。我们建议关注细胞后果是目前开发化学脑治疗和预防的最可行方法。

与治疗后的时间相关, 表明发生了一些恢复。然而, 在治疗后长达 10 年仍可检测到缺陷, 这表明它们在某些癌症幸存者中是永久性的 (Ahles 等人, 2002 年)。

此外, 结构研究表明, 几个大脑区域的灰质密度在化疗后立即下降, 包括额叶和颞叶皮质、小脑和右侧丘脑, 一年后仅部分恢复 (McDonald 等人, 2010 年, 2013 年)。功能性磁共振成像 (fMRI) 研究还发现在

相似区域的认知任务 (Kesler 等人, 2011 年; de Ruiter 等人, 2011 年; Lopez Zunini 等人, 2013 年)。然而, 其他研究发现同一区域的激活增加, 并提出这是一种补偿机制, 因为癌症幸存者需要利用更多的精神资源来完成相同的任务。这些心理

然后, 复杂任务的资源会更快耗尽 (Ferguson 等人, 2007 年; Menning 等人, 2017 年)。尽管如此, 这些研究共同提供了具体证据, 证明化学脑的症状具有生物学基础, 而不是纯粹的心理症状。

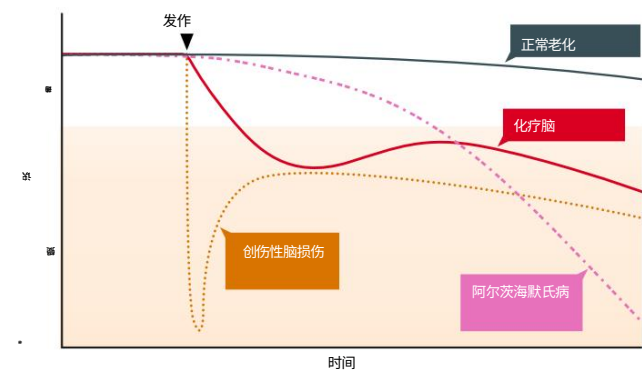


图 2. 与正常衰老、阿尔茨海默病和创伤性脑损伤相比，化学脑的拟议轨迹。

随着时间的推移，正常的衰老表现出认知能力缓慢而逐渐的下降，然而，这仍然高于正常认知表现的阈值。与阿尔茨海默氏病类似，化学脑会导致认知障碍加速下降，但不那么严重。与创伤性脑损伤类似，化学脑的发作是已知的，最初的下降之后是一段恢复期，但是，这可能无法将认知能力恢复到正常水平。

化疗和有丝分裂后的成人脑

乍一看，癌症和神经变性似乎位于疾病机制谱的两端（Plun-Favreau 等人，2010 年）。癌症涉及异常抵抗，而神经元生成涉及对细胞死亡的异常易感性。此外，化疗药物旨在选择性地靶向快速分裂的细胞，但大多数神经元是非分裂的、有丝分裂后的细胞，除了大脑利基区域的神经元。尽管一些研究集中在减少细胞分裂上，但成人脑的其他内在特性可能导致其对化疗的脆弱性（图 1A）。

首先，化疗药物，尤其是 DNA 靶向药物，会导致有丝分裂后神经元的 DNA 损伤，从而加速衰老和最终的细胞死亡（Hoeijmakers,2009;Maynard 等,2015）。有丝分裂后的大脑也表现出减弱的 DNA 修复能力。一些 DNA 修复途径，包括错配修复、同源重组和非同源末端连接，与复制相关，因此在非分裂神经元中减弱（Maynard 等,2015）。因此，化疗引起的 DNA 损伤的累积可以加速神经元功能障碍和死亡。

其次，许多化疗药物靶向在有丝分裂期间对染色体分离至关重要的微管网络（Mihlon 等人,2010 年）。这些药物通过过度稳定（紫杉醇、多西紫杉醇和伊沙贝隆）或不稳定（长春新碱和长春碱）微管形成来破坏微管动力学。微管网络对于调节神经元极性和形态、轴突运输和支架折叠信号中枢至关重要（Dubey 等人,2015 年）。因此，微管过度稳定或不稳定都会导致神经元形态、功能和通讯失调。

第三，非神经元细胞，包括星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞，在维持健康方面发挥重要作用

和中枢神经系统的正常功能。神经胶质细胞的终生增殖和更新使它们容易受到化疗的影响。此外，对神经元或胶质细胞的损伤可以激活小胶质细胞和星形胶质细胞，导致维持慢性缺陷的神经炎症。

第四，有丝分裂后的大脑约占体重的 2%，但消耗了约 20% 的葡萄糖衍生物能量（Patel, 2016 年），导致活性氧 (ROS) 的大量产生。活性氧的主要来源 DNA 损伤。此外，大多数癌症幸存者年龄较大，55-74 岁的患者中确诊的新病例中有 50%（Miller 等人,2019 年）。其他压力源，包括肿瘤本身和抑郁症等精神疾病，导致大脑环境非常脆弱。

这表明一个小的侮辱可以“扭转局面”，引发一系列事件，导致化学脑的产生。

此外，化疗药物也可能具有与其抗癌机制无关的脱靶效应。例如，我们的实验室研究了紫杉醇如何调节钙信号（Boehmerle 等人,2006 年;Mo 等人,2012 年）。此外，典型的患者在化疗期间接受混合药物。在这种情况下，化学脑的分子机制将是 (i) 每种药物的靶向效应，(ii) 每种药物的脱靶效应，以及 (iii) (i) 和 (ii) 的协同效应的组合（图 1B）。由于分子机制的复杂性和异质性，潜在的聚合下游细胞结果作为治疗或预防提供了更容易获得的目标。

细胞机制

在以下部分中，由于多种原因，我们将对老化、AD 和 TBI 进行广泛比较（图 2）。首先，这些情况与化学脑有相似的症状，尤其是记忆力和高级认知功能受损。其次，描述机制和干预策略的文献范围广泛。第三，就受影响位点的发生和特异性而言，它们代表了认知衰退的不同方面。与正常衰老类似，化学脑涉及认知功能的微妙丧失，因此化学脑已被提议模拟加速衰老（Ahles 等人,2012），并且与 AD 的早期阶段相当。与 TBI 类似，化学脑有一个已知的发作，即急性期，然后是恢复期。来自衰老、AD 和 TBI 的见解将提高我们对化学脑的理解，并促进有效疗法的发现。

神经发生减少 在胚胎期和出

生后快速细胞分裂和成熟后，成年大脑中的大多数神经元是完全分化的非分裂细胞。成人神经发生主要发生在利基区域：海马齿状回的颗粒下区 (SGZ)、侧脑室衬里的脑室下区 (SVZ) (Ming & Song, 2011) 和纹状体 (Ernst 等人, 2014)。

在 SGZ 中，神经前体细胞 (NPC) 经历细胞分裂以进行自我更新或产生可分化为神经元和神经胶质细胞的未成熟细胞。在基线，神经发生为恢复因日常磨损而丢失的神经元提供了缓冲（Choi 和 Goldstein,2018）。在中风等急性损伤的情况下，受伤后的神经发生对于认知能力的恢复至关重要

表 1. 化学脑发育机制研究总结。

| | | 刺/树突 | 神经递质 | 炎症/血脑屏障 | |
|-------------------------------|---|--------------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| 药物和已知的作用机制 | 神经发生 | | | | 胶质细胞 |
| 抗代谢物 | | | | | |
| 甲氨蝶呤:叶酸衍生物,抑制核苷酸合成 | Seigers 等人 (2008), Lyons 等人 (2011b), Yang 等人 (2012), Wu 等 人 (2017) | 吴等人 (2017) | | 杨等人 (2012) | Seigers 等人 (2010), Geraghty 等人 (2019),吉布森 等人 (2019) |
| 阿糖胞苷:嘧啶类似物,抑制核苷酸合成 | 迪特里希等人 (2006) | | | | 迪特里希等人 (2006) |
| 5-氟尿嘧啶:嘧啶类似物,抑制核苷酸合成 | 韩等人 (2008), Mustafa 等人 (2008), ElBeltagy 等人 (2010), 里昂等人 (2012) | 格罗夫 斯等人 (2017) | Mustafa 等人 (2008), 卡普兰等人 (2016), Park 等人 (2018), Jarmolowicz 等人 (2019) | 格罗夫斯等人 (2017) | 韩等人 (2008) |
| 烷化剂 | | | | | |
| 环磷酰胺:促进 DNA 交联 | 杨等人 (2010), Lyons 等人 (2011a), 克里斯蒂等人 (2012) | 阿查里亚 等人 (2015) | | | 克里斯蒂等人 (2012) |
| 顺铂:促进 DNA 交联和加合物 | Dietrich 等人 (2006), Manohar 等人 (2014) | 安德烈 斯等 人 (2014), 周等人 (2016) | | | 迪特里希等人 (2006) |
| 卡铂:促进 DNA 交联和加合物 | | | 卡普兰等人 (2016) | | |
| ThioTEPA:促进 DNA 交联 | 蒙迪等人 (2010) | | | | |
| 替莫唑胺:甲基化 DNA 造成损伤 | 诺基亚等 (2012) | | | | |
| 有丝分裂抑制剂 | | | | | |
| 紫杉醇:结合微管蛋白以稳定微管聚合 | Huenchen 等人 (2017), Lee 等人 (2017) | | | | |
| 多西紫杉醇:结合微管蛋白以稳定微管聚合 | | | | | 法德尔等人 (2014) |
| 长春花碱:结合微管蛋白以阻断微管 聚合 | | Parsania 等人 (2014) | | | |
| 拓扑异构酶抑制剂 | | | | | |
| 阿霉素:插入 DNA 碱基之间 抑制拓扑异构酶的进展 | 克里斯蒂等人 (2012), 公园等人 (2018) | | 托马斯等人 (2017), El-Agamy 等人 (2018), 基尼等人 (2018) | El-Agamy 等人 (2018),基尼等人 (2018) | El-Agamy 等人 (2018) |
| 组合 | | | | | |
| CMF (环磷酰胺+甲氨蝶呤+5-氟尿嘧啶) | 布里奥内斯和伍兹 (2011), Rendeiro 等 (2016) | | | | |
| MF (甲氨蝶呤 + 5-氟尿嘧啶) | Winocur 等人 (2014 年, 2016), Jiang 等人 (2018) | | | | |
| MC (甲氨蝶呤+阿糖胞苷) | | 亚历山大等 人 (2018) | | | |
| AC (多柔比星 + 环磷酰胺) | 康等人 (2018) | 康等人 (2018) | | | |
| DAC (多西紫杉醇 + 阿霉素 + 环磷酰胺) | | 史等人 (2019) | | Shi 等人 (2018, 2019) | |

“A”是指阿霉素,它是多柔比星的商品名。

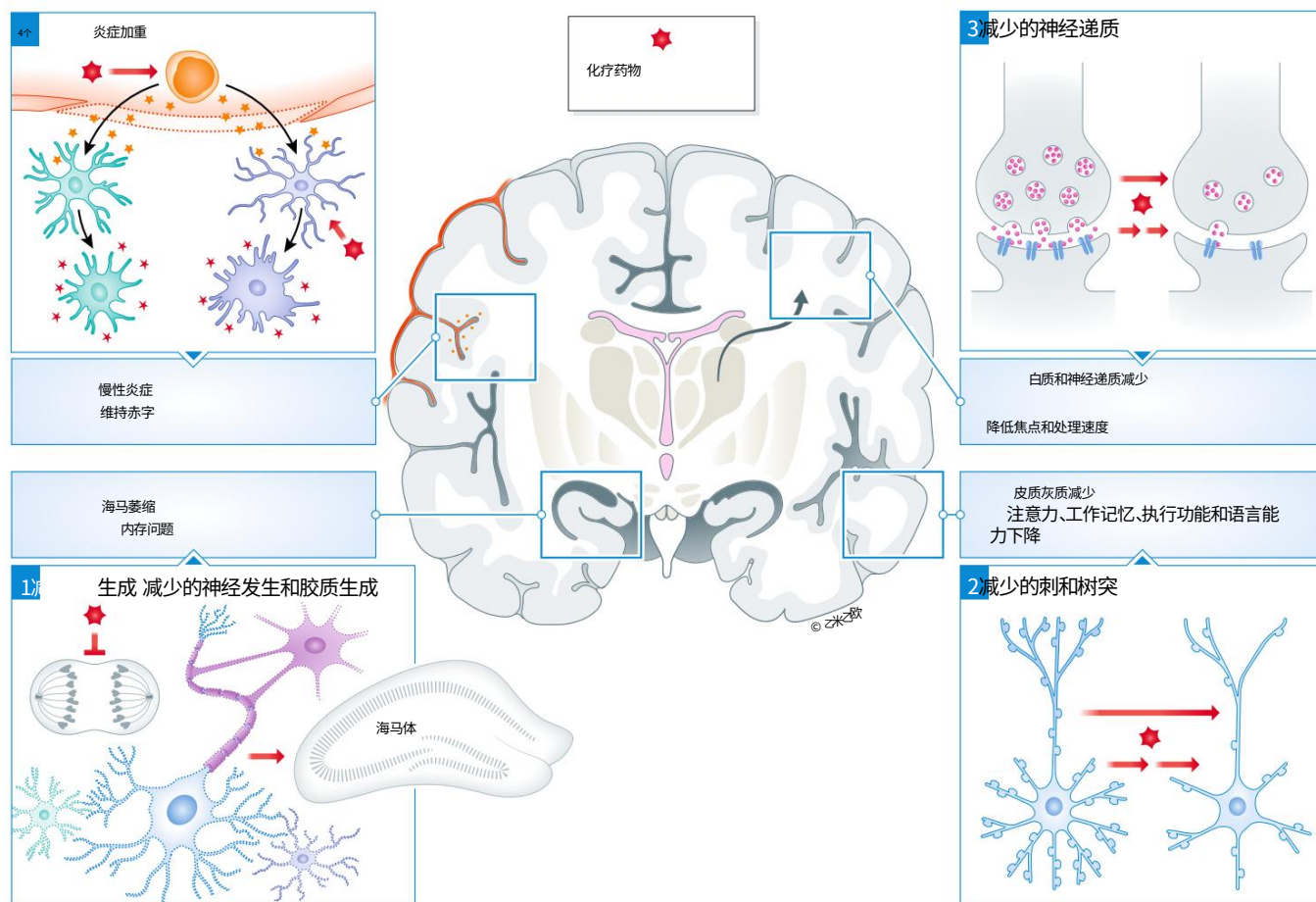


图 3. 化学脑的聚合细胞机制以及它们如何导致认知缺陷。

红色六边形代表化疗药物。首先,由于大多数药物旨在阻止细胞分裂,它们可以阻断神经发生和神经胶质生成,尤其是在海马体中。反过来,这会导致海马体萎缩和记忆问题。其次,化疗药物可导致皮质棘和树突减少。随后皮质灰质的丢失导致基于皮质的任务性能受损,包括注意力、工作记忆和执行功能。第三,由于神经胶质生成减少和神经递质平衡改变而导致的白质减少会导致注意力、觉醒和处理速度下降。第四,化疗药物可以诱发外周或中枢炎症,从而过度激活星形胶质细胞和小胶质细胞,导致慢性中枢炎症,这种炎症在治疗停止后可以维持数年的缺陷。

功能 (Richardson 等人,2007)。例如,出生于 SVZ 的细胞迁移可以重新路由到受损区域,例如大脑皮层 (Sundholm-Peters 等人,2005 年)和纹状体 (Yamashita 等人,2006 年)。

神经发生减少是衰老和神经退行性疾病的常见因素。神经发生随着年龄的增长而下降,主要是通过 NPC 的减少、剩余 NPC 的静止以及不利于细胞分裂的细胞外环境 (Shruster 等人,2010 年;Dubey 等人,2015 年)。几种 AD 小鼠模型的神经发生减少 (Hollands 等人,2016 年)。这种减少的神经发生也增加了获得新的认知障碍或加剧现有障碍的风险。

由于记忆问题是化疗脑的常见症状,因此减少神经发生是化疗脑最常研究的机制也就不足为奇了 (表 1 和图 3)。

各种药物的腹腔注射 (IP) 或静脉注射 (IV),包括甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、环磷酰胺、多柔比星、多西紫杉醇、紫杉醇、顺铂和

观察到 thioTEPA 导致注射后几天至长达 20 周的记忆受损 (表 1)。相应地,神经发生的各种蛋白质标志物都减少了,尽管并非在所有研究中都如此。这些标记包括标记增殖细胞的 BrdU 和 Ki-67;双皮质素 (DCX),标记 NPC 和未成熟的新神经元;和 NeuN,它标记成熟的神经元 (Shruster et al, 2010)。例如,多项研究发现 BrdU 或 Ki-67 阳性细胞数量减少,表明增殖前体细胞受到直接影响 (Seigers 等人,2008 年;ElBeltagy 等人,2010 年;Briones & Woods,2011 年;诺基亚等人,2012 年)。相反,5-氟尿嘧啶给药并未改变 Ki-67 阳性细胞的数量,但导致 DCX 阳性细胞减少 (Mustafa 等人,2008),表明早期成熟阶段受到影响。同样,环磷酰胺或多柔比星处理并未改变 BrdU 阳性细胞的数量,但减少了 DCX 阳性和双重标记的 BrdU/NeuN 细胞的数量 (Christie 等人,2012),这表明早熟和晚熟阶段都是做作的。未来的学习将受益

通过评估一系列蛋白质标记物来确定神经发生的哪些阶段受到影响。

此外,脑源性神经营养因子 (BDNF) 是神经营养因子家族的一员,它被分泌到细胞外环境中以促进神经发生。低血清 BDNF 水平与癌症患者的认知障碍有关 (Jehn 等人,2015 年; Zimmer 等人,2015 年)。在啮齿动物模型中,注射 5-氟尿嘧啶 (Mustafa 等人,2008 年)或多柔比星 (Park 等人,2018 年)后海马体中的 BDNF 水平降低。 BDNF 丢失的机制,以及它如何影响神经发生,仍不清楚。然而,最近有报道称甲氨蝶呤治疗会耗尽皮质 Bdnf mRNA 和蛋白质表达 (Geraghty 等人,2019 年),这表明 BDNF 的转录调控是一个潜在因素。

虽然大多数研究都集中在海马体的神经发生上,但其他神经发生区域也可能很脆弱。发现全身暴露于顺铂、阿糖胞苷或 5-氟尿嘧啶可减少 SGZ、SVZ 和胼胝体的细胞分裂 (Dietrich 等人,2006 年; Han 等人,2008 年)。多个区域的神经发生减少可能会导致记忆力减退以外的症状。例如,在 AD 中,由于 SVZ 神经发生减少导致的嗅觉功能障碍是明显痴呆症发作之前的早期症状 (Zou 等人,2016 年)。此外,神经发生可能会受到微妙的影响,以至于看不到任何明显的症状,但幸存者在以后的生活中仍有可能增加认知障碍的风险。值得注意的是,一些研究发现化疗会增加晚年患痴呆症的风险 (Heck 等人,2008 年; Kesler 等人,2017 年),而其他研究则没有发现相关性 (Baxter 等人,2009 年; Raji 等人,2009 年)。未来的流行病学研究应该探讨与对照人群相比,癌症幸存者人群患神经退行性疾病的潜在风险增加。

脊柱缺失和树突状分枝 大多数神经元是高度极化的细胞,具有复杂的形态,这对它们的相互作用和功能至关重要 (Barnes & Polleux, 2009)。棘突和树突调节对学习、记忆和执行功能至关重要的突触可塑性 (Forrest 等人,2018 年)。刺和树突早在早期发育过程中增殖,随后在儿童期和青春期内进行有控制的修剪,然后在成年期稳定下来。然而,这两种结构,尤其是脊柱,在成熟神经元中保持动态,从而促进学习和适应新体验所需的可塑性 (Forrest 等人,2018 年)。棘和树突通常由于多种因素而减少,包括谷氨酸毒性、突触前神经递质释放减少、蛋白质寡聚体 (如淀粉样蛋白- β 寡聚体)、不受调节的钙流量、细胞骨架的破坏以及泛素-蛋白酶体系统的破坏 (Forrest 等人, 2018)。在衰老 (Dickstein 等人, 2013 年)、AD (Dorostkar 等人,2015 年) 和 TBI (Gao 等人,2011 年; Przekwas 等人,2016 年) 中也会发生棘突和树突的逐渐丧失。这些损失导致皮质变薄,这可能是化疗后癌症幸存者大脑灰质减少的原因。

几项研究观察到在啮齿动物模型中使用化疗药物后树突和脊柱复杂性降低。观察到颗粒细胞中棘突和树突分支的数量以及海马体中 CA1 和 CA3 锥体神经元的数量减少

顺铂 (Andres 等人,2014 年)、氟尿嘧啶 (Groves 等人,2017 年)、多柔比星和环磷酰胺 (Acharya 等人,2015 年; Kang 等人,2018 年)。此外,观察到扣带皮层的脊柱数量和树突分支减少,扣带皮层是涉及情绪、学习和记忆的边缘系统的组成部分 (Zhou 等人,2016 年)。有趣的是,考虑到微管网络对于

棘、树突和轴突。我们知道只有两项研究将紫杉醇的微管稳定作用与啮齿动物模型中的记忆获取受损联系起来 (Atarod 等人,2015 年; You 等人,2018 年),尽管这两项研究都没有进一步检查对神经元形态的可能影响。有人提议使用这些药物来对抗脊柱不稳定,特别是在 AD 中 (Brunden 等人,2014 年),支持微管药物在 CNS 中的作用需要进一步研究。

目前的研究主要限于海马体和相关区域。未来的研究将受益于检查其他大脑区域以确定厌恶影响是普遍的还是特定于特定区域。例如,缺乏在化学脑动物模型中测量基于皮质的性能的行为任务,例如注意力和执行功能。我们发现只有一项研究采用 5 种选择连续反应时间任务来检查顺铂引起的前额叶皮层损伤 (Huo 等人,2018 年)。基于皮质的任务已经开发、不断更新,并用于精神疾病 (如精神分裂症和双相情感障碍) 的小鼠模型 (Powell 和 Miyakawa, 2006 年)。

应该使用类似的任务来研究化疗脑中的认知缺陷。

神经递质释放减少

在大多数神经系统疾病中观察到神经递质失调,通常是可用性降低。对于 AD,经常观察到乙酰胆碱减少,这解释了为什么 FDA 批准的用于治疗 AD 的药物中有四分之三是乙酰胆碱酯酶抑制剂 (Graham 等人,2017 年)。据报道,在衰老过程中,多巴胺能神经元的损失约为每十年 5-10% (Naoi 和 Maruyama,1999)。TBI 的继发性损伤阶段由过量的谷氨酸引发,导致钙过载 (Walker & Tesco, 2013)。值得注意的是,大多数神经药物通过调节神经递质起作用。突出的例子包括用于 AD 的胆碱能系统、用于帕金森病的多巴胺能系统和用于抑郁症的血清素能系统。

支持神经递质参与的证据来自将儿茶酚-O-甲基转移酶 (COMT) 变体与癌症幸存者发生化学脑的不同风险相关联的研究。 COMT 调节多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素代谢 (Sheldrick 等人,2008 年)。特别是,对于 COMT Val158Met 多态性 (rs4680),Val 等位基因与较高的 COMT 酶活性相关,因此与较低的皮质多巴胺可用性相关 (Small 等人,2011)。因此,携带至少一个 Val 等位基因的癌症幸存者发生化学脑的风险更高 (Small 等人,2011),这可能是由于他们的多巴胺储库较小。另一种 COMT 变体 rs165599 G/G 也增加了乳腺癌患者化疗脑的风险 (Cheng 等人,2016 年)。

研究化学脑中神经递质改变的工作仍然很少。接受单次多柔比星注射的小鼠有

大脑皮层和齿状回的细胞吸收谷氨酸的速度较慢 (Thomas 等人,2017 年)。同样,据报道,注射卡铂 (Kaplan 等人,2016 年)或 5-氟尿嘧啶 (Jarmolowicz 等人,2019 年)后纹状体中多巴胺释放减少。注射卡铂后,中缝核中的血清素释放也减少了 (Kaplan 等人,2016 年)。尽管涉及谷氨酸转运蛋白表达减少 (Thomas 等人,2017 年)和胞吐作用受损 (Kaplan 等人,2016 年),但其潜在机制在很大程度上仍不清楚。此外,在阿霉素处理的大鼠海马体中观察到乙酰胆碱酯酶活性增加 (El-Agamy 等人,2018 年)。在多柔比星治疗后还观察到胆碱含量 (乙酰胆碱的前体)的减少 (Keeney 等人,2018 年),这表明胆碱能活性降低可能是化学脑的一个因素。

尽管现有研究很有希望,但尚不清楚是特定的神经递质受到影响,还是所有系统都受到影响。由于许多神经药物以神经递质系统为靶点,因此针对神经递质的进一步研究将特别有助于提供治疗选择。

胶质细胞

神经胶质细胞是非神经元细胞,可为神经元提供重要的支持和保护,使神经元能够发挥其功能 (Jessen, 2004)。与神经发生类似,SVZ 和 SGZ 中胶质细胞生成减少可导致新星形胶质细胞和少突胶质细胞减少。由于星形胶质细胞和少突胶质细胞调节记忆编码和巩固 (Fields 等人,2014 年),这种减少会损害记忆获取。在啮齿动物 (McDougall 等人,2018 年)和健康的年轻人和老年人 (Bendlin 等人,2010 年;Lu 等人,2011 年)中,快速传导速度和增强的认知处理需要适当的轴突髓鞘形成。新寡聚树突状细胞的产生对于复杂的运动学习 (McKenzie 等人,2014 年)和空间记忆巩固 (Steadman 等人,2020 年)也至关重要。对人类癌症幸存者的影像学研究显示几个白质束减少 (Deprez 等人,2011 年,2012 年;Chen 等人,2020 年),表明髓鞘形成减少。支持这些观察结果的几项研究报告称,与神经元和星形胶质细胞相比,少突胶质前体细胞 (OPC) 和未分裂的成熟少突胶质细胞特别容易受到化疗的影响 (Dietrich 等人,2006 年;Han 等人,2008 年;Hyrien 等人, 2010)。

除了耗尽 OPC 和成熟的少突胶质细胞外,各种化疗药物还会改变 OPC 分化,这可能进一步损害正常的髓鞘形成 (Hyrien 等人,2010 年;Gibson 等人,2019 年)。

其他检查神经退行性疾病中神经胶质细胞的研究侧重于反应性神经胶质增生,这是一系列事件,从活化的小胶质细胞迁移到损伤部位开始,然后是活化的星形胶质细胞和少突胶质细胞,通常以胶质瘢痕的形成结束 (Burda & 索夫罗涅夫,2014 年)。神经胶质增生是对急性脑损伤 (包括 TBI、缺血和中风)的普遍反应。同样,在许多 AD 小鼠模型中观察到活化的小胶质细胞和星形胶质细胞,通常早于认知异常的发生 (Newcombe 等人,2018 年)。在衰老过程中,神经胶质细胞也会被激活 (Lynch 等人,2010 年)。这些过度激活状态及其维持可能导致长期认知缺陷。

具体而言,单次注射甲氨蝶呤 (一种 DNA 交联剂)后一周和两周,化学脑中的小胶质细胞激活 (Seigers 等人,2010 年)。两项额外的研究

显示小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞在甲氨蝶呤治疗后均失调 (Geraghty 等人,2019 年;Gibson 等人,2019 年)。甲氨蝶呤激活小胶质细胞,小胶质细胞又激活星形胶质细胞,进一步导致 OPC 耗尽、髓鞘形成减少和皮质 BDNF 水平降低。多西紫杉醇注射后观察到星形胶质细胞活化 (Fardell 等人,2014 年),环磷酰胺后观察到小胶质细胞活化 (Christie 等人,2012 年)。

神经胶质细胞的参与,无论是低活化还是过度活化,都需要更多的研究。正如在 AD 等其他疾病的背景下所讨论的,这些研究将受益于认识到神经胶质细胞的异质性,包括形态、功能和区域特异性,以及它们是否减少或增强化疗药物的有害作用 (Alibhai 等人), 2018)。

血脑屏障的炎症和破坏
人们普遍认为慢性神经炎症是

负责维持衰老和神经退行性疾病的长期认知功能障碍 (Glass 等人,2010 年;Michaud 等人,2013 年)。细胞因子是由免疫系统细胞分泌的小蛋白,包括 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞,以及小胶质细胞和星形细胞 (Wang 等人,2015a)。活化的小胶质细胞和星形胶质细胞可直接在 CNS 中产生细胞因子。然而,外周释放的细胞因子也可以进入大脑以引起细胞因子的局部释放。细胞因子还可以破坏保护性血脑屏障,从而使更多细胞因子和化疗药物进入 (Ren 等人,2017 年)。具有转化意义的外周和中枢细胞因子水平可以从血清或脑脊液中常规测量,使它们作为潜在的生物标志物很方便 (Reale 等人,2009 年)。

在衰老过程中,免疫系统的逐渐退化 (称为免疫衰老)被认为是慢性低度炎症状态的基础 (Sparkman & Johnson,2008 年;Di Benedetto 等人,2017 年)。AD 和 TBI 也与促炎细胞因子水平升高有关 (Remarque 等人,2001 年;Swardfager 等人,2010 年;Kumar 等人,2015 年;Schimmel 等人,2017 年)。在所有情况下,较高水平的炎症细胞因子与较差的认知表现以及较高的发病率和死亡率相关 (Guerreiro 等人,2007 年;Gorska-Ciebiada 等人,2015 年;Chen 等人,2018 年)。有趣的是,在接受各种化疗药物方案的癌症幸存者中也观察到外周细胞因子升高 (Wang 等人,2015a)。

很少有使用动物模型的研究检查了中枢神经系统中活化的小胶质细胞和星形胶质细胞直接释放细胞因子。5-氟尿嘧啶和多西紫杉醇、多柔比星和环磷酰胺的组合上调了海马体中的细胞因子 (Groves 等人,2017 年;Shi 等人,2019 年)。甲氨蝶呤激活小胶质细胞,但未观察到 CNS 细胞因子水平的变化 (Seigers 等人,2010)。相比之下,包括甲氨蝶呤、顺铂、奥沙利铂、紫杉醇和长春新碱在内的几种化疗药物会升高外周炎症细胞因子,从而诱发慢性疼痛 (Brandolini 等人,2019 年)。外周细胞因子的升高也可能穿透血脑屏障直接作用于中枢神经系统,并激活小胶质细胞和星形胶质细胞进一步分泌细胞因子。

然而,外周细胞因子升高与它们对中枢神经系统炎症的影响之间的相关性仍然知之甚少。

表 2. 预防或减轻化学脑的治疗策略。

| 细胞机制 | 潜在的治疗选择 | |
|---------------|--|--|
| | 在化学脑模型中测试 | 在衰老和神经退行性疾病模型中进行测试 |
| 减少神经发生和胶质细胞生成 | 运动 (Fardell 等人,2012 年;Winocur 等人,2014 年;Park 等人,2018 年) | 神经营养因子 :BDNF、GDNF、NGF、VEGF、IGF-1 |
| | 环境富集 (Winocur 等人,2016 年) | 经颅磁刺激 |
| | 锂 (Huehnchen 等人,2017 年) | |
| | SSRIs :氟西汀 (ElBeltagy 等人,2010 年;Lyons 等人,2011b,2012 年) | |
| 脊柱和树突丢失结构 | 干细胞移植 (Acharya 等人,2015 年) | |
| | 二甲双胍 (Zhou et al, 2016) | 神经营养因子 |
| 减少神经递质释放 | PDE1 :咯利普兰 (Callaghan & O Mara, 2015)、异丁司特 (约翰斯顿等人,2017 年) | 其他 PDE1 :西地那非、罗氟司特、米力农、西洛他唑、他达拉非 |
| | AChIs :多奈哌齐 (Winocur 等人,2011 年;Lim 等人,2016 年)和虾青素 (El-Agamy 等人,2018 年) | 其他 AChIs :他克林、卡巴拉汀、加兰他敏 |
| | NMDAR 拮抗剂 :右美沙芬 (Vijayanathan et al, 2011) 和美金刚 (Cheng et al, 2017) | 多巴胺和去甲肾上腺素调节剂 :安非他明、托莫西汀、哌醋甲酯、安非他酮 |
| 胶质细胞 | | 谷氨酸调节剂 :利鲁唑、氯胺酮 |
| | 小胶质细胞抑制剂/耗竭 :PLX5622 (Gibson 等人,2019 年) | 小胶质细胞抑制剂 :米诺环素 |
| 炎症和血脑屏障破坏 | 拯救少突胶质细胞和髓鞘形成 :LM22A-4 (Geraghty 等人,2019 年) | 少突胶质前体细胞移植 |
| | | 非甾体抗炎药 :阿司匹林、布洛芬 |
| | | 免疫抑制剂药物 :copaxone、rituximab和cladribine |
| | | 单克隆抗体 :抗 TNF、抗 IL-1、抗 IL-6 |

AChIs,乙酰胆碱酯酶抑制剂; BDNF,脑源性神经营养因子; GDNF,神经胶质衍生的神经营养因子; IGF-1,胰岛素样生长因子1; IL,白细胞介素; NGF,神经生长因子; NMDAR, N-甲基-D-天冬氨酸受体; NSAIDs,非甾体类抗炎药; PDEIs,磷酸二酯酶抑制剂; SSRIs,选择性血清素再摄取抑制剂; TNF,肿瘤坏死因子; VEGF,血管内皮生长因子。

治疗途径 :现状、挑战和重新利用现有药物

尽管我们在临床水平和细胞-分子基础上对化学脑的理解取得了重大进展,但仍存在一些挑战。首先,尽管意识有所提高,但目前还没有经过验证或批准的化疗诊断测试。事实上,许多研究发现癌症幸存者的得分在人群正常范围内,尽管通常处于较低端 (Horowitz 等人, 2018 年)。这种限制可能是由于所使用的评估工具缺乏敏感性 (Horowitz 等人,2018 年)。其次,化学脑具有高度异质性,存在许多混杂因素,包括遗传变异性、治疗方案以及与其他神经系统疾病的合并症。第三,化学脑尚无明确的致病机制。预计每种化疗药物都会发挥一系列作用,当与其他药物和治疗方式结合使用时,这些作用会进一步变化。由于复杂性和不明确的机制,目前的临床方法是将癌症幸存者转介给精神科医生,他们可以开出认知康复、改变生活方式、思维训练、认知行为治疗和一般应对策略的处方 (Fergus on 等人, 2012 年; Kesler 等人,2013 年;Henneghan 和哈里森,2015 年)。

此外,可以开神经精神药物来缓解症状 (Vance 等人,2017 年)。

考虑到发现、微调和批准 CNS 新治疗化合物的复杂性 (Pangalos 等人,2007 年),我们建议重新利用现有药物是在不久的将来成功治疗化学脑的可行方法。

尽管分子机制存在异质性,但仍有可以靶向的趋同细胞机制 (表 2 和图 4A)。当然,这并不是要贬低继续检查每种化疗药物的特定分子机制的研究的重要性。充分了解化疗在各个层面 (分子、细胞和行为)的后果后,可以开发出更好的预防或治疗方案。最终,更有效的疗法不仅会治疗症状,还会直接改变化学脑的轨迹 (图 4B),要么通过减轻最初的毒性作用,要么通过促进化疗后的恢复。

靶向神经发生 成年海马体保持可塑性并对环境变化敏感,因此非常适合治疗 (Ming & Song,2011)。体育锻炼和丰富环境可增强神经发生并减轻啮齿动物衰老模型的症状 (Voss 等人,2013 年)。AD (Lazarov 等人,2010 年)、TBI (Bondi 等人,2014 年)、抑郁症 (Samuels & Hen,2011 年)和化疗脑 (Fardell 等人,2012 年;Winocur 等人,2014 年、2016 年;Park 等人,

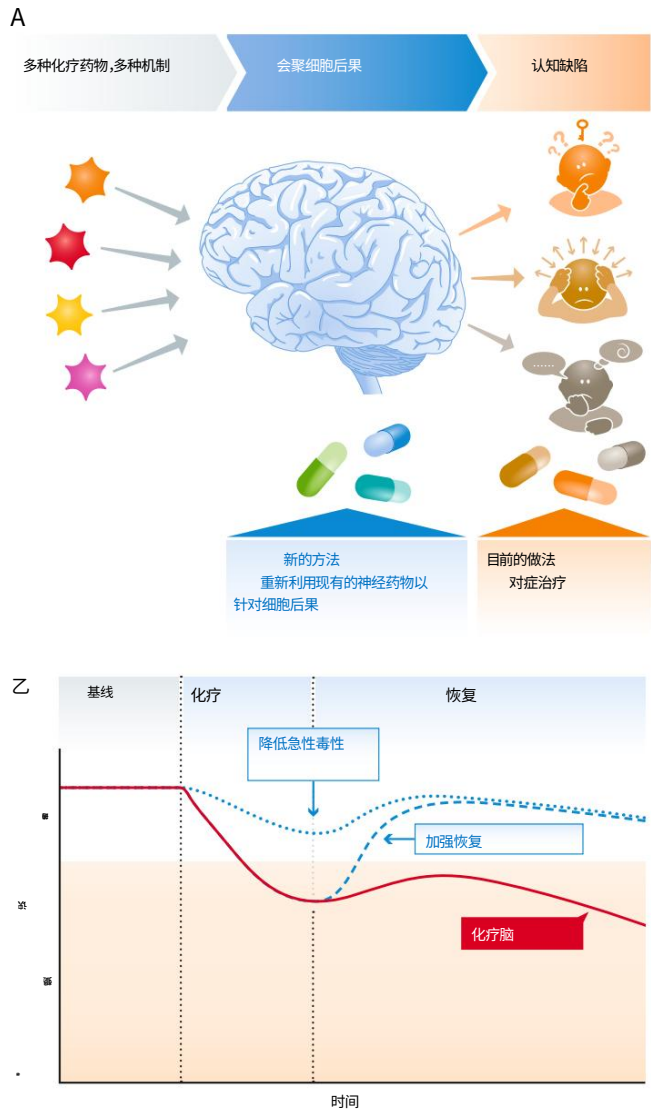


图 4. 重新利用现有批准的药物治疗化疗脑。
(A) 虽然目前的临床方法是规定干预措施来治疗化疗脑的行为症状,但更有针对性的方法是规定干预措施,以解决可能的收敛细胞后果,例如“细胞机制”中讨论的那些后果。(B) 在充分了解细胞和分子机制的情况下,我们可以通过减少化疗期间的急性毒性或增强化疗后的恢复来直接改变化疗脑的轨迹,使认知能力恢复到正常水平。

2018)。BDNF 分泌对于维持适当的脊柱和树突以及促进海马体中的神经发生也是必不可少的。在动物模型中运动会增加 BDNF 的分泌 (Lima Giacobbo 等人,2019 年)。此外,通常用于治疗重度抑郁症的电休克治疗和深部脑刺激也通过增强神经发生而有效 (Schoenfeld 和 Cameron,2015 年)。然而,缺乏检查这些电疗法改善化疗脑症状的效率的研究。

许多经典的抗抑郁药,包括氟西汀、reboxetine 和反苯环丙胺,都会增加成人海马体的神经发生 (Schoenfeld & Cameron,2015 年;Shohayeb 等人,2018 年)。

锂是一种情绪稳定剂,用于治疗双相情感障碍和抑郁症的辅助治疗,也能改善神经发生 (Young,2009 年)。值得注意的是,氟西汀和锂可减少啮齿动物化学脑模型的认知障碍 (ElBeltagy 等人,2010 年;Lyons 等人,2011b,2012 年;Huehnchen 等人,2017 年)。因此,抗抑郁药可能有助于解决细胞缺陷和化学脑的行为表现。

将神经干细胞移植到不同的大脑区域,包括海马体、额叶皮层和纹状体,目前正在深入研究,作为一种替代神经退行性疾病中丢失的神经元的方法 (Lindvall & Kokaia, 2010)。将人类或啮齿动物来源的细胞注入啮齿动物模型中,成功地完全存活、整合并分化为受体大脑中的神经元和神经胶质细胞,并减轻认知障碍 (Wang 等人,2015b)。一项研究发现,将人类神经干细胞移植到大鼠的海马体中可以挽救由环磷酸腺苷引起的行为和细胞缺陷 (Acharya 等人,2015 年),这表明这是一种很有前途但侵入性很强的方法。

靶向脊柱和树突脊柱的形成和稳定也保持高度动态并且对成年期的环境变化敏感 (Forrest 等人,2018 年)。谷氨酸受体,特别是 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 和 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid 受体 (AMPA),在脊柱形成和稳定中起着关键作用。例如,NMDAR 抑制剂美金刚和非竞争性 NMDAR 拮抗剂右美沙芬分别挽救了顺铂和甲氨蝶呤引起的认知障碍 (Vijayanathan 等人,2011 年;Cheng 等人,2017 年)。NMDAR 和 AMPAR 的其他调节剂,包括氯胺酮和苯甲酰胺,可以诱导脊柱形成或重塑树突状分支,以逆转抑郁症状并减轻认知障碍 (Partin,2015 年;Phoumthip phavong 等人,2016 年;Duman,2018 年)。尽管在化疗脑的背景下逆转转刺的减少是理想的结果,但谷氨酸调节剂需要仔细研究。需要特别注意,因为谷氨酸过载 (TBI 中经常出现这种情况)会损害神经元,并降低脊柱和树突的复杂性。

钙信号对于正确维护棘和树突也很重要 (Higley & Sabatini, 2012)。例如,失调的钙/环磷酸腺苷 (cAMP) 信号,例如在压力期间,会导致脊柱不稳定和丢失 (Arnsten, 2015)。有趣的是,调节 cAMP 水平的磷酸二酯酶抑制剂 (包括噻利普兰和异丁司特)分别可以挽救由多西紫杉醇和奥沙利铂引起的认知障碍 (Callaghan & O Mara,2015 年;Johnston 等人,2017 年)。

钙还可以激活几种蛋白激酶 C 亚型,后者又磷酸化并激活肉豆蔻酰化富含丙氨酸的 C 激酶底物 (MARCKS),这是脊髓和树突复杂性的重要调节因子。蛋白激酶 C 的过度激活是树突复杂性降低以及衰老和慢性心理压力导致的认知障碍的基础 (Hains 等人,2009 年;Brudvig 和 Weimer,2015 年),这表明抑制蛋白激酶 C 是一种有前途的治疗策略。

靶向神经递质 由于正常认知表现需要各种神经递质的稳态 (Noudoost & Moore,2011) ,因此批准用于治疗神经系统疾病的大多数药物都是神经递质的调节剂,这些药物包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 和乙酰胆碱酯酶抑制剂 (他克林、多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏) ,它们已分别被批准用于治疗抑郁症和 AD。

在两项化疗大脑研究中,多奈哌齐缓解了认知问题 (Winocur 等人,2011 年; Lim 等人,2016 年) 。用于治疗 ADHD 的儿茶酚胺能药物也可能有助于缓解与化学脑相关的注意力缺陷。

例子包括安非他酮,一种多巴胺再摄取抑制剂;托莫西汀,一种去甲肾上腺素再摄取抑制剂;安非他明和哌醋甲酯,可增强多巴胺和去甲肾上腺素的可用性 (Heal 等人,2012 年) 。安非他酮和哌醋甲酯减少了癌症相关 (包括化疗)疲劳 (Cullum 等人,2004 年;Gong 等人,2014 年) ,尽管哌醋甲酯对抑郁和认知没有影响。动物研究将提供补充人类患者研究结果的机制。

靶向神经炎症和神经胶质细胞 神经炎症仍然是神经变性的一个重要危险因素,可以靶向外周和中枢水平。

几项大规模研究已经检验了阿司匹林、布洛芬和萘普生等非处方非甾体抗炎药 (NSAID) 对预防或治疗 AD 的影响。

然而,结果非常复杂,从有益到中性再到有害 (Ozben & Ozben,2019) 。批准用于治疗多发性硬化症 (一种以过度炎症和血脑屏障破坏为特征的疾病)的药物通过主动抑制免疫系统起作用。示例包括靶向 T 细胞和 B 细胞的 Copax One、利妥昔单抗和克拉屈滨,以及阻止免疫细胞迁移穿过血脑屏障的那他珠单抗 (Gholamzad 等人,2019 年) 。由于这些药物与包括全身免疫抑制和肝损伤在内的严重副作用相关,因此风险可能超过减少化学脑轻度认知障碍的益处。

神经炎症也可以通过直接靶向星形胶质细胞和小胶质细胞来靶向。最近的证据表明, PLX5622 是一种特异性消除小胶质细胞的集落刺激因子 1 受体 (CSF1R) 抑制剂,可以阻断甲氨蝶呤诱导的记忆缺陷 (Gibson 等人,2019 年) 。 PLX5622 还在 AD 小鼠模型中减少炎症并挽救认知缺陷 (Dagher 等人,2015 年) 。米诺环素是一种常见的抗生素药物,也能抑制小胶质细胞的活化 (Kobayashi 等人,2013 年) 。然而,关于米诺环素对 AD 和 TBI 动物模型的影响的研究结果喜忧参半,从有益到有害 (Garwood 等人,2010 年;Ferretti 等人,2012 年;Yang 等人,2012 年;Scott 等人,2018 年) 。

在 2 年的时间里,米诺环素也没有延缓轻度 AD 患者认知障碍的进展 (Howard 等人,2019 年) 。这些结果表明,需要更具体的小胶质细胞或星形胶质细胞靶标来减轻认知障碍,同时不会引发副作用。

由于白质束通常在化疗后受损 (Matsos 等人,2017 年) ,改善少突和髓鞘形成是另一种治疗策略。 LM22A-4,一个TrkB

未决问题

- (1) 化疗脑诊断标准的细化,包括利用化诊断成像工具。
- (2) 化学脑的遗传风险和生物标志物调查,以及癌症幸存者在晚年患神经退行性疾病的风险是否增加。
- (3) 开发更好地捕捉化学脑复杂性的动物模型,包括单一和组合化疗药物的动物以及抗化学脑药物的潜在拯救。
- (4) 确定特定的认知方式、解剖区域和细胞群是否更容易受到化疗的影响。

促进 OPC 增殖和少突树胶质细胞生成的激动剂被发现可以挽救甲氨蝶呤诱导的髓鞘丢失和认知障碍 (Geraghty 等人,2019 年) 。此外,长期以来,OPC 移植一直被研究用于治疗脱髓鞘疾病,例如多发性硬化症 (Ben-Hur,2011 年) ,最近还被用于治疗脊髓损伤 (Assinck 等人,2017 年) ,并且可以重新用于治疗化学脑。

未来发展方向

近年来,化学脑作为化疗的严重副作用而受到关注,多项研究促进了我们对潜在机制和因素的理解。展望未来,解决化学脑问题将需要在多个方面共同努力,并参考针对衰老、AD 和 TBI 所做的类似努力 (Langa & Levine,2014 年) 。在临床方面,需要努力提高临床医生、化疗患者及其护理人员对化疗脑风险的认识,从而更加警惕可能被忽视的细微缺陷,例如记忆力减退。提高检测轻度认知障碍的诊断工具的敏感性,以及利用神经影像技术,例如针对可能的海马萎缩的结构性脑 MRI,以及针对代谢减退的正电子发射断层扫描 (PET) 成像,将提高诊断的敏感性和可靠性化学脑诊断。此外,流行病学研究将继续确定神经退行性疾病的遗传风险因素,例如载脂蛋白 E (APOE) (Ahles 等人,2003 年;Mandelblatt 等人,2018 年)或 COMT 的变异,是否可以预测发生化学脑的风险癌症幸存者。相反,在治疗后没有立即表现出化学脑症状的癌症幸存者也可能在以后的生活中患上神经退行性疾病的风险增加。在基础科学方面,需要努力建立动物模型,以更好地模拟人类化学脑的复杂性和微妙性。例子包括使用老化或携带肿瘤的动物模型,并接受常见的药物组合而不是单一药物。除了测量记忆获取的任务外,研究化学脑还需要测量工作记忆、注意力和执行功能的任务。此外,确定特定的认知模式、解剖区域或细胞群是否更

^a 2020 作者

vulnerability 将进一步协助开发治疗性化合物。通过这些有针对性的方法,改进疗法的未来是有希望的。

致谢作者感谢 Tom T. Fischer 提供的有益讨论和编辑。

利益冲突

BEE 是 Osmol Therapeutics 的创始人,该公司将神经元钙传感器 1 用于治疗目的,包括化疗引起的神经病变。

了解更多信息

https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/understanding-che
机脑
https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chemo-brain/symptoms-cause
s/syc-20351060
https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side
effects /changes-in-mood-or-thinking/chemo-brain.html
https://www.mdanderson.org/patients-family/diagnosis-treatment/emotional
physical-effects/chemobrain.html

参考

Acharya MM,Martirosian V,Chmielewski NN,Hanna N,Tran KK,Liao AC,Christie LA,Parihar
VK,Limoli CL (2015) 干细胞移植逆转化疗引起的认知功能障碍。癌症研究 75:
676 – 686
Ahles TA, Saykin A (2001) 标准剂量化疗对认知的影响
癌症患者。癌症投资 19:812 – 820
Ahles TA, Saykin AJ (2002) 乳腺癌化疗相关的认知功能障碍。临床乳腺癌 3 (增刊 3) :S84 –
S90
Ahles TA,Saykin AJ,Furstenberg CT,Cole B,Mott LA,Skalla K,Whedon MB,Bivens S,
Mitchell T,Greenberg ER 等人 (2002) 标准剂量全身化疗对乳腺癌长期幸存者的神经心理学
影响和淋巴瘤。 J Clin Oncol 20:485 – 493
Ahles TA,Saykin AJ,Noll WW,Furstenberg CT,Guerin S,Cole B,Mott LA (2003) APOE 基
因型与接受标准剂量化疗的长期癌症幸存者的神经心理学表现的关系。心理生物学
12:612 – 619
Ahles TA,Root JC,Ryan EL (2012) 癌症和癌症治疗相关的认知变化:科学现状的最新进展。 J
Clin Oncol 30:
3675 – 3686
Alexander TC,Simecka CM,Kiffer F,Groves T,Anderson J,Carr H,Wang J,
Carter G, Allen AR (2018) 青少年鞘内氮甲蝶呤和阿糖胞苷治疗后认知和树突复杂性的变化
小鼠模型。行为脑研究 346:21 – 28
Alibhai JD,Diack AB,Manson JC (2018) 揭示阿尔茨海默病发病机制中的神经胶质反应。 FASEB
J 32: 5766 – 5777
Andres AL, Gong X, Di K, Bota DA (2014) 低剂量的顺铂损伤
海马体突触:“化疗”大脑的机制?实验神经学 255:
137 – 144
Arnsten AF (2015) 压力削弱前额网络:分子侮辱
更高的认知。 Nat Neurosci 18: 1376 – 1385
Assinck P, Duncan GJ, Hilton BJ, Plemel JR, Tetzlaff W (2017) 细胞
脊髓损伤的移植治疗。自然神经科学 20:637 – 647

Atarod D,Eskandari-Sedighi G,Pazhoohi F,Karimian SM,Khajeloo
M, Riazzi GH (2015) 微管动态比记忆形成的稳定性更重要:一项体内研究。 J Mol Neurosci
56:
313 – 319
Barnes AP, Polleux F (2009) 轴突树突极性的建立
发育中的神经元。 Annu Rev Neurosci 32:347 – 381
Baxter NN,Durham SB,Phillips KA,Habermann EB,Virning BA (2009) 老年乳腺癌幸存者患痴
呆症的风险:与辅助化疗相关的基于人群的队列研究。 J Am Geriatr Soc 57:
403 – 411
Bendlin BB,Fitzgerald ME,Ries ML,Xu G,Kastman EK,Thiel BW,Rowley HA,Lazar M,
Alexander AL,Johnson SC (2010) 老化和认知中的白质:18 岁成年人微观结构的横断面
研究到八十三。开发神经心理学 35:257 – 277
Ben-Hur T (2011) 多发性硬化症的细胞疗法。神经治疗学 8:
625 – 642
Boehmerle W,Spittlgerber U,Lazarus MB,McKenzie KM,Johnston DG,Austin DJ,Ehrlich BE
(2006) 紫杉醇通过肌醇 1,4,5-三磷酸受体和神经元钙传感器 1 依赖机制诱导钙振荡。 Proc Natl
Acad Sci 美国 103:18356 – 18361
Bondi CO,Klitsch KC,Leary JB,Kline AE (2014) 环境富集作为实验性创伤性脑损伤的可行神经康
复策略。神经创伤杂志 31:873 – 888
Brandolini L,d Angelo M,Antonosante A,Allegretti M,Cimini A (2019)
化学疗法引起的神经性疼痛中的趋化因子信号传导。国际分子科学杂志 20:2904
Briones TL, Woods J (2011) 化疗引起的认知障碍与细胞增殖和组蛋白修饰减少有关。
BMC 神经科学 12:124
Brudvig JJ,Weimer JM (2015) X MARCKS 现场:富含肉豆蔻酰丙氨酸
神经元功能和疾病中的 C 激酶底物。前细胞神经科学
9:407
Brunden KR,Trojanowski JQ,Smith AB 3rd,Lee VM,Ballatore C (2014)
微管稳定剂作为神经退行性疾病的潜在疗法。 Bioorg Med Chem 22: 5040
– 5049 Burda JE, Sofroniew MV (2014) 反应性神经胶质增生和多细胞反应
中枢神经系统损伤和疾病。神经元 81:229 – 248
Callaghan CK, O Mara SM (2015) 磷酸二酯酶 4 抑制剂咯利普兰改善多西紫杉醇治疗后大鼠的
长期认知功能障碍。 Behav Brain Res 290: 84 – 89 Chen X, Hu Y, Cao Z, Liu Q, Cheng Y
(2018) 脑脊液炎症
阿尔茨海默病、帕金森病和
肌萎缩侧索硬化:系统评价和荟萃分析。
前免疫 9:2122
Chen BT, Ye N, Wong CW, Patel SK, Jin T, Sun CL, Rockne RC, Kim H, Root JC,
Saykin AJ 等人 (2020) 化疗对老化白质微结构的影响:纵向扩散张量成像研究。老年医学杂
志
Oncol 11:290 – 296
Cheng H, Li W, Gan C, Zhang B, Jia Q, Wang K (2016) COMT
(rs165599) 基因多态性有助于化疗诱导
乳腺癌患者的认知障碍。 Am J Transl Res 8:
5087 – 5097
Cheng J, Liu X, Cao L, Zhang T, Li H, Lin W (2017) 新佐剂
顺铂化疗诱导 NMDA 受体低表达
和术后认知障碍。 Neurosci Lett 637: 168 – 174 Choi R, Goldstein BJ (2018)
Olfactory epithelium: cells, clinical disorders, and insights from an adult stem cell niche.
喉镜 Investig Otolaryngol 3:35 – 42

Christie LA,Acharya MM,Parihar VK,Nguyen A,Martirosian V,Limoli CL (2012) 癌症化疗后认知功能受损和海马神经发生.临床癌症研究 18:1954 – 1965 Cullum JL、Wojciechowski AE、Pelletier G、Simpson JS (2004) 安非他酮

缓解治疗可减轻癌症患者的疲劳.精神病学杂志 49:139 – 144

Dagher NN,Najafi AR,Kayala KM,Elmore MR,White TE,Medeiros R,West BL,Green KN (2015) 集落刺激因子 1 受体抑制可防止小胶质细胞斑块结合并改善 3xTg-AD 小鼠的认知。 J Neuroinflammation 12:139 Deprez S,Amant F,Yigit R,Porke K,Verhoeven J,Vanden Stock J,Smeets A,Christiaens MR、Leemans A,Van Hecke W 等人 (2011) 化疗引起的脑白质结构变化及其与乳腺癌患者认知功能受损的相关性。人脑

地图 32:480 – 493

Deprez S,Amant F,Smeets A,Peeters R,Leemans A,Van Hecke W,Verhoeven JS,Christiaens MR,Vandenbergh J,Vandenbulcke M 等人 (2012) 纵向评估化疗引起的脑白质结构变化及其与认知功能受损的相关性。 J Clin Oncol 30:274 – 281

Di Benedetto S,Muller L,Wenger E,Duzel S,Pawelec G (2017) 神经炎症和免疫力对大脑老化的贡献以及身体和认知干预的缓解作用。 Neurosci Biobehav 版本 75: 114 – 128

Dickstein DL,Weaver CM,Luebke JL,Hof PR (2013) 树突棘变化与正常衰老有关.神经科学 251:21 – 32 Dietrich J,Han R,Yang Y、Mayer-Proschel M,Noble M (2006) CNS 祖细胞和少突胶质细胞是体外和体内化疗药物的靶点。 J Biol 5: 22 Dorostkar MM, Zou C, Blazquez-Llorca L, Herms J (2015) 分析阿尔茨海默病的树突棘病理学:问题和机遇.神

经病理学报 130:1 – 19

Dubey J,Ratnakaran N,Koushika SP (2015) 神经变性和微管动力学:一千次死亡.前细胞神经科学 9: 343

Duman RS (2018) 氯胺酮和速效抗抑郁药:一个新时代与抑郁症和自杀作斗争。 F1000Res 7: 1 – 10

El-Agamy SE,Abdel-Aziz AK,Wahdan S,Esmat A,Azab SS (2018) 虾青素在实验大鼠模型中改善阿霉素诱导的认知障碍 (化学脑) :对氧化、炎症和凋亡机制的影响。 Mol Neurobiol 55: 5727 – 5740

ElBeltagy M, Mustafa S, Umka J, Lyons L, Salman A, Chur-yoe GT, Bhalla N, Bennett G, Wigmore PM (2010) 氟西汀改善化疗药物 5-氟尿嘧啶引起的记忆缺陷。行为脑资源 208: 112 – 117

Ernst A,Alkass K,Bernard S,Salehpour M,Perl S,Tisdale J,Possnert G,Druid H, Frisen J (2014) 成人大脑纹状体的神经发生。 单元格 156:1072 – 1083

Farber S, Diamond LK (1948) 急性白血病的暂时缓解小儿产生的叶酸拮抗剂 4-氨基蝶酰谷氨酸。 N Engl J Med 238: 787 – 793

Fardell JE,Vardy J,Shah JD,Johnston IN (2012) 奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶化疗引起的认知障碍通过以下方式得到改善 体力活动.精神药理学 220: 183 – 193

Fardell JE,Zhang J,De Souza R,Vardy J,Johnston I,Allen C,Henderson J,Piquette-Miller M (2014) 持续和间歇性多西紫杉醇化疗方案对健康小鼠认知和神经形态的影响。精神药理学 231:841 – 852

Ferguson RJ, McDonald BC, Saykin AJ, Ahles TA (2007) 同卵双胞胎的大脑结构和功能差异:乳腺癌化疗的可能影响。 J Clin Oncol 25:3866 – 3870

Ferguson RJ,McDonald BC,Rocque MA,Furstenberg CT,Horrigan S,Ahles TA,Saykin AJ (2012) 化疗相关认知改变的 CBT 发展:等候名单对照试验的结果。心理学 21: 176 – 186

Ferretti MT,Allard S,Partridge V,Ducatenzeiler A,Cuello AC (2012) 在阿尔茨海默氏病样淀粉样蛋白病理的转基因模型中,米诺环素可纠正早期斑块前神经炎症并抑制 BACE-1。 J 神经炎症 9:62

Fields RD,Araque A,Johansen-Berg H,Lim SS,Lynch G,Nave KA,Nedergaard M,Perez R,Sejnowski T,Wake H (2014)学习和认知中的神经胶质生物学.神经科学家 20: 426 – 431

Forrest MP,Parnell E,Penzes P (2018) 树突结构塑性和神经精神疾病。 Nat Rev Neurosci 19:215 – 234

Gao X, Deng P, Xu ZC, Chen J (2011) 中度创伤性脑损伤导致海马齿状体急性树突状和突触变性脑回。 PLoS ONE 6:e24566

Garwood CJ,Cooper JD,Hanger DP,Noble W (2010) 抗炎药米诺环素对 tau 病小鼠模型的影响.前台精神病学 1: 136

Geraghty AC,Gibson EM,Ghanem RA,Green J,OCampo A,Goldstein AK,Ni L,Yang T、Marton RM,Pasca SP 等人 (2019) 适应性髓鞘形成丧失导致甲氨蝶呤化疗相关的认知障碍。神经元 103:250 – 265.e258

Gholamzad M,Ebtekar M,Ardestani MS,Azimi M,Mahmodi Z,Mousavi MJ,Aslani S (2019) 多发性硬化症治疗方法的全面回顾:当前和未来。 Inflamm Res 68:25 – 38 Gibson EM、Nagaraja S,OCampo A,Tam LT,Wood LS,Pallegar PN,Green J,Geraghty AC、Goldstein AK,Ni L 等人 (2019) 甲氨蝶呤化疗导致持续性神经胶质细胞失调化疗相关认知障碍的基础。单元格 176:43 – 55.e13

Glass CK,Saijo K,Winner B,Marchetto MC,Gage FH (2010) 神经变性炎症的潜在机制。 Cell 140: 918 – 934 Gong S, Sheng P, Jin H, He H, Qi E, Chen W, Dong Y, Hou L (2014) 派醋甲酯对癌症相关疲劳患者的影响:系统回顾和荟萃分析。 PLoS ONE 9:e84391

Gorska-Ciebiada M,Saryusz-Wolska M,Borkowska A,Ciebiada M,Loba J (2015) 患有糖尿病和轻度认知障碍的抑郁老年患者炎症标志物的血清水平。 PLoS ONE 10:e0120433 Graham WV, Bonito-Oliva A, Sakmar TP (2017) 阿尔茨海默病更新

治疗和预防策略.医学年鉴 68:413 – 430

Groves TR,Farris R,Anderson JE,Alexander TC,Kiffer F,Carter G,Wang J、Boerma M, Allen AR (2017) 5-氟尿嘧啶化疗上调细胞因子并改变老年小鼠海马树突的复杂性。行为脑研究 316:215 – 224

Guerreiro RJ,Santana I,Bras JM,Santiago B,Paiva A,Oliveira C (2007) 外周炎性细胞因子作为阿尔茨海默病和轻度认知障碍的生物标志物。 Neurodegener Dis 4: 406 – 412 Hains AB,Vu MA,Maciejewski PK,van Dyck CH,Gottron M、Arnstén AF (2009) 抑制蛋白激酶 C 信号保护前额皮质树突 慢性压力影响的脊柱和认知。 Proc Natl Acad Sci 美国 106:17957 – 17962

Han R,Yang YM,Dietrich J,Luebke A,Mayer-Proschel M,Noble M (2008) 全身性 5-氟尿嘧啶治疗会导致中枢神经系统髓鞘破坏延迟综合征。 J Biol 7: 12 Heal DJ, Smith SL, Findling RL (2012) 多动症:当前和未来的疗法。在注意力缺陷多动障碍的行为神经科学和

Its Treatment, Stanford C, Tannock R (eds), pp 361 – 390. 柏林,海德堡 :Springer Berlin Heidelberg
Heck JE,Albert SM,Franco R,Gorin SS (2008) 监测中的痴呆症诊断模式、流行病学和使用化疗的乳腺癌幸存者的最终结果。 J Am Geriatr Soc 56:1687 – 1692

Henneghan AM, Harrison T (2015) 补充和替代医学疗法作为乳腺癌治疗晚期效应的症状管理策略。 J Holist 护士 33:84 – 97

Higley MJ, Sabatini BL (2012) 树突棘中的钙信号。寒冷的
Spring Harb Perspect Biol 4:a005686

Hoeijmakers JH (2009) DNA 损伤、衰老和癌症。 N Engl J Med 361: 1475 – 1485

Hollands C,Bartolotti N,Lazarov O (2016) 阿尔茨海默病和
海马成人神经发生 ;探索共享机制。前神经科学 10:178

Horowitz TS, Suls J, Trevino M (2018) 呼吁采用神经科学方法治疗癌症相关的认知障碍。趋势
Neurosci 41:493 – 496 Howard R,Zubko O,Bradley R,Harper E,Pank L,O Brien J,Fox C,Tabet N, Livingston G, Bentham P 等人 (2019) 2 种不同剂量的米诺环素与安慰剂对轻度阿尔茨海默病患者的疗效 :一项随机临床试验。 JAMA Neurol 20:164 – 174 Huehnchen P,Boehmerle W, Springer A,Freyer D,Endres M (2017)

紫杉醇诱导的认知缺陷的新型预防疗法 :来自 C57BL/6 小鼠的临床前证据。 Transl Psychiatry 7: e1185 Huo X, Reyes TM, Heijnen CJ, Kavelaars A (2018) 顺铂治疗诱导

注意力缺陷并损害前额叶皮层的突触完整性
老鼠。科学报告 8:17400

Hyrien O,Dietrich J,Noble M (2010) 用于识别预测化疗对神经胶质前体细胞影响的数学
和实验方法。 Cancer Res 70: 10051 – 10059 Jarmolowicz DP,Gehring R,Lemley SM,Sofis MJ,Kaplan S,Johnson MA (2019) 5-氟尿嘧啶损害大鼠
的注意力和多巴胺释放。

行为脑研究 362:319 – 322

Jehn CF,Becker B,Flath B,Nogai H,Vuong L,Schmid P,Luftner D (2015)
抑郁症癌症患者的神经认知功能、脑源性神经营养因子 (BDNF) 和 IL 6 水平。 J 神经免疫学杂志 287:88 – 92

Jessen KR (2004) 神经胶质细胞。 Int J Biochem Cell Biol 36: 1861 – 1867
Jiang ZG, Winocur G, Wojtowicz JM, Shevtsova O, Fuller S, Ghanbari HA (2018) PAN-811 可预防化疗引起的认知障碍并保护成年大鼠海马体的神经发生。公共科学图书馆
13:e0191866

Jim HS,Phillips KM,Chait S,Faul LA,Popa MA,Lee YH,Hussin MG,Jacobsen PB, Small BJ (2012) 以前接受过标准剂量化疗的乳腺癌幸存者认知功能的荟萃分析。临床杂志

Oncol 30:3578 – 3587

Johnston IN,Tan M,Cao J,Matsos A,Forrest DRL,Si E,Fardell JE,Hutchinson MR (2017) Ibudilast 减少奥沙利铂诱导的触觉异常性疼痛和
大鼠的认知障碍。行为脑研究 334:109 – 118

Kang S,Lee S,Kim J,Kim JC,Kim SH,Son Y,Shin T,Youn B,Kim JS,Wang H 等人 (2018) 联合化
疗药物的慢性治疗
影响小鼠海马微形态和功能,
独立于神经炎症。 Exp Neurobiol 27:419 – 436 Kaplan SV,Limbocker RA, Gehring RC,Divis JL,Osterhaus GL,Newby MD, Sofis MJ,Jarmolowicz DP,Newman BD,Mathews TA 等人 (2016) 受损
卡铂治疗后 Wistar 大鼠大脑多巴胺和血清素的释放和摄取。 ACS 化学神经科学 7:689 – 699

Keeney JTR, Ren X, Warrior G, Noel T, Powell DK, Brelsfoard JM, Sultana R, Saatman KE,Clair DKS,Butterfield DA (2018) 阿霉素诱导

大脑中氧化应激和神经化学改变升高,
认知能力下降 :MESNA 的保护作用以及对化疗引起的认知障碍 (“化疗脑”) 机制的深入了解。肿瘤
靶标
9: 30324 – 30339

Kesler SR,Kent JS,O Hara R (2011) 原发性乳腺癌的前额皮质和执行功能障碍。 Arch Neurol 68: 1447 – 1453 Kesler S,Hadi Hosseini SM,Heckler C,Janelins M,Palesh O,Mustian K, Morrow G (2013) 改善接受化疗的乳腺癌幸存者执行功能的认知训练。临床乳腺癌 13:

299 – 306

凯斯勒 SR,Rao V,Ray WJ,Rao A;阿尔茨海默病神经影像学倡议 (2017) 基于灰质结构网络效率的乳腺癌幸存者阿尔茨海默病的概率。阿尔茨海默氏症 (Amst) 9:67 – 75

Kobayashi K,Imagama S,Ohgomori T,Hirano K,Uchimura K,Sakamoto K, Hirakawa A,Takeuchi H,Suzumura A,Ishiguro N 等人 (2013) 米诺环素选择性抑制小胶质细胞的 M1 极化。 Cell Death Dis 4:e525 Kumar RG,Boles JA,Wagner AK (2015) 严重后的慢性
炎症
创伤性脑损伤 :表征和与受伤后 6 个月和 12 个月结果的关联。 J Head Trauma Rehabil 30: 369 – 381 Langa KM, Levine DA (2014) 轻度认知障碍的诊断和管理 :临床回顾。 JAMA 312: 2551 – 2561 Lazarov O,Mattson MP,Peterson DA,Pimplikar SW,van Praag H (2010)

当神经发生遇到衰老和疾病。趋势 Neurosci 33: 569 – 579

Lee BE,Choi BY,Hong DK,Kim JH, Lee SH,Kho AR,Kim H,Choi HC,Suh SW (2017) 癌症化疗剂紫
杉醇 (Taxol) 通过下调囊泡转来减少海马神经发生。科学代表

7:11667

Levine PM, Silberfarb PM, Lipowski ZJ (1978) 癌症患者的精神障碍 :对 100 例精神病转诊的
研究。癌症 42:1385 – 1391 Lim I,Joung HY,Yu AR,Shim I,Kim JS (2016) 多奈哌齐对化
学脑动物模型认知能力影响的 PET 证据。

生物医学研究国际 2016:6945415

Lima Giacobbo B,Doorduyn J,Klein HC,Dierckx R,Bromberg E,de Vries EFJ (2019) 大脑疾病中的脑源性神经营养因子 :关注
神经炎症。 Mol Neurobiol 56:3295 – 3312

Lindner OC,Phillips B,McCabe MG,Mayes A,Wearden A,Varese F,Talmi D (2014) 成人癌症化
疗后认知障碍的荟萃分析。神经心理学 28:726 – 740

Lindvall O, Kokaia Z (2010) 人类神经退行性疾病中的干细胞 临床转化时间到了? J
Clin Invest 120:29 – 40 Lopez Zunini RA,Scherling C,Wallis N,Collins B, MacKenzie J,Bielajew C, Smith AM (2013) 与健康对照组相比,乳腺癌化疗患者言语记忆检索的差异 :一项前瞻性 fMRI 研
究。脑成像行为 7:460 – 477

Lu PH,Lee GJ,Raven EP,Tingus K,Khoo T,Thompson PM,Bartzokis G (2011)
与年龄相关的认知处理速度减慢与
非常健康的老年人样本中的髓磷脂完整性。临床实验神经心理学杂志
33: 1059 – 1068

Lynch AM,Murphy KJ,Deighan BF,O Reilly JA,Gun ko YK,Cowley TR, Gonzalez-Reyes RELynch MA (2010) 胶质细胞激活对老化大脑的影响。老化 Dis 1:262 – 278

Lyons L,Elbeltagy M,Bennett G,Wigmore P (2011a) 的影响
环磷酸胺对大鼠海马细胞增殖和空间工作记忆的影响。 PLoS ONE 6:e21445 Lyons L,Elbeltagy M,Umka J,Markwick R,Startin C,Bennett G,Wigmore P (2011b) 氟西汀逆转记忆障碍并减少

甲氨蝶呤化疗引起的海马细胞增殖和存活。精神药理学 215:105 – 115

Lyons L,ElBeltagy M,Bennett G,Wigmore P (2012) 氟西汀通过预防机制而非恢复机制抵消 5-氟尿嘧啶在大鼠海马体中的认知和细胞效应。公共科学图书馆

— 7: e30010

Mandelblatt JS,Small BJ,Luta G,Hurria A,Jim H,McDonald BC,Graham D,Zhou X,Clapp J,Zhai W 等人 (2018) 老年乳腺癌幸存者在思考和生活中的癌症相关认知结果癌症研究。 J Clin Oncol 36:3211 – 3222

Manohar S, Jamesdaniel S, Salvi R (2014) 顺铂抑制海马细胞增殖并改变凋亡基因的表达。神经毒素研究 25: 369 – 380

Matsos A, Loomes M, Zhou I, Macmillan E, Sabel I, Rotziokos E, Beckwith W, Johnston IN (2017) 化疗引起的认知障碍:白质病理。 Cancer Treat Rev 61:6 – 14 Maynard S,Fang EF,Scheibye-Knudsen M,Croteau DL,Bohr VA (2015) DNA 损伤,DNA 修复、衰老和神经变性。 Cold Spring Harb Perspect Med 5: a025130

McDonald BC,Conroy SK,Ahles TA,West JD,Saykin AJ (2010) 与乳腺癌全身化疗相关的灰质减少:一项前瞻性 MRI 研究。 Breast Cancer Res Treat 123: 819 – 828 McDonald BC, Conroy SK, Smith DJ, West JD, Saykin AJ (2013) 正面灰色

乳腺癌化疗后物质减少和与执行症状的关联:复制和扩展研究。 Brain Behav Immun 30 (增刊) :S117 – S125 McDougall S,Vargas Riad W,Silva-Gotay A,Tavares ER, Harpalani D,Li GL,Richardson HN (2018) 轴突的髓鞘化对应于前额皮质中更快的传输速度发育中的雄性大鼠。 eNeuro 5:ENEURO.0203 – 18.2018

McKenzie IA,Ohayon D,Li H,de Faria JP,Emery B,Tohyama K,Richardson WD (2014) 运动技能学习需要主动的中枢髓鞘形成。科学 346: 318 – 322

Menning S, de Ruiter MB, Veltman DJ, Boogerd W, Oldenburg HS, Reneman L, Schagen SB (2017) 乳腺癌患者大脑激活的变化取决于认知领域和治疗类型。 PLoS ONE 12:e0171724

Michaud M, Balaray L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourhashemi F (2013) 促炎细胞因子、衰老和与年龄相关的疾病。 J Am Med Dir Assoc 14: 877 – 882

Mihlon FT,Ray CE Jr,Messersmith W (2010) 化疗药物:介入放射科医师入门。 Semin Intervent Radiol 27:384 – 390 Miller KD,Nogueira L,Mariotto AB,Rowland JH,Yabroff KR, Alfano CM,Jemal A,Kramer JL,Siegel RL (2019)癌症治疗和生存统计,2019。CA Cancer J Clin 69: 363 – 385

Ming GL, Song H (2011) 哺乳动物大脑中的成年神经发生:重要答案和重要问题。神经元 70:687 – 702 Mo M,Erdelyi I,Szigeti-Buck K,Benbow JH,Ehrlich BE (2012) 预防通过锂预处理紫杉醇诱导的周围神经病变。 FASEB J 26: 4696 – 4709

Mondie CM,Vandergrift KA,Wilson CL,Gulinello ME,Weber ET (2010) 化疗剂 thioTEPA 会长期损害海马细胞增殖和记忆缺陷,但与小鼠的抑郁相关行为无关。行为脑研究 209:66 – 72

Mustafa S,Walker A,Bennett G,Wigmore PM (2008) 5-氟尿嘧啶化疗会影响成年大鼠海马体的空间工作记忆和新生神经元。欧洲神经科学杂志 28:323 – 330

Naoi M, Maruyama W (1999) 衰老和衰老过程中多巴胺神经元的细胞死亡帕金森病。机械老化开发 111:175 – 188

Nelson WL, Suls J (2013) 了解与非中枢神经系统肿瘤化疗相关的认知变化的新方法。 J 疼痛症状管理 46:707 – 721

Newcombe EA,Camats-Perna J,Silva ML,Valmas N,Huat TJ,Medeiros R (2018) 炎症:合并症、遗传学和阿尔茨海默病之间的联系。 J 神经炎症 15:276

Nokia MS, Anderson ML, Shors TJ (2012) 化疗会破坏成人大脑中的学习、神经发生和 theta 活动。欧洲神经科学杂志 36: 3521 – 3530

Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z,Mariotto A,Lewis DR 等人 (编) (2018 年)国家癌症研究所。马里兰州贝塞斯达https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/,基于 2017 年 11 月提交的 SEER 数据,2018 年 4 月发布到 SEER 网站。

Noudoost B, Moore T (2011) 神经调节剂在选择性中的作用注意力。趋势认知科学 15:585 – 591

Ozben T, Ozben S (2019) 阿尔茨海默病的神经炎症和抗炎治疗方案。 Clin Biochem 72: 87 – 89 Pangalos MN,Schechter LE,Hurko O (2007) CNS 药物开发

疾病:平衡风险和减少人员流失的策略。自然保护区

药物发现 6:521 – 532

Park HS,Kim CJ,Kwak HB,No MH,Heo JW,Kim TW (2018) 体育锻炼通过增强多柔比星诱导的化学脑中的海马神经可塑性和线粒体功能来预防认知障碍。神经药理学 133:451 – 461

Parsania S,Shabani M,Moazzami K,Razavinasab M,Larizadeh MH,Nazeri M, Asadi-Shekaari M, Kermani M (2014) 长期服用长春碱引起的运动损伤的性别差异。伊朗医学基础杂志 17:433 – 440

Partin KM (2015) AMPA 受体增强剂:从药物设计到认知增强。 Curr Opin Pharmacol 20: 46 – 53

Patel M (2016) 针对中枢神经系统疾病的氧化应激。趋势 Pharmacol Sci 37:768 – 778

Phoumthipphavong V, Barthas F, Hassett S, Kwan AC (2016) 纵向氯胺酮对小鼠体内树突结构的影响额叶。皮质 eNeuro:3

Plun-Favreau H, Lewis PA, Hardy J, Martins LM, Wood NW (2010) 癌症和神经变性:在魔鬼和深蓝海之间。公共科学图书馆基因组 6:e1001257

Powell CM, Miyakawa T (2006) 精神分裂症相关行为测试啮齿动物模型:一种独特的人类疾病?生物学精神病学 59:1198 – 1207

Przekwas A, Somayaji MR, Gupta RK (2016) blast 的突触机制诱发脑损伤。前神经元 7: 2

Raji MA, Tamborello LP, Kuo YF, Ju H, Freeman JL, Zhang DD, Giordano SH, Goodwin JS (2009) 随后诊断为痴呆症的风险不会因老年乳腺癌女性辅助化疗的类型而异。医学肿瘤学 26:452 – 459

Reale M, Greig NH, Kamal MA (2009) 外周化学细胞因子概况在阿尔茨海默病和帕金森病中。迷你 Rev Med Chem 9: 1229 – 1241

Remarque EJ, Bollen EL, Weverling-Rijnsburger AW, Laterveer JC, Blauw GJ, Westendorp RG (2001) 阿尔茨海默病患者表现出促炎表型。 Exp Gerontol 36:171 – 176

Ren X, St Clair DK, Butterfield DA (2017) 细胞因子介导的失调化疗引起的认知障碍。药效学研究 117:267 – 273

Rendeiro C, Sheriff A, Bhattacharya TK, Gogola JV, Baxter JH, Chen H, Heflicher WG,Roy EJ,Rhodes JS (2016) 标准成人神经发生、空间学习和记忆的长期损伤

用于治疗乳腺癌的化疗方案。行为脑研究 315:10 – 22

Richardson RM, Sun D, Bullock MR (2007) 脑外伤后的神经发生受伤。 Neurosurg Clin N Am 18: 169 – 181, xi
de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ, van Dam FS, Nederveen AJ, Boven E, Schagen SB (2011) 乳腺癌化疗后 10 年的脑反应低下和认知障碍。嗡嗡声脑图 32: 1206 – 1219

Samuels BA, Hen R (2011) 神经发生和情感障碍。欧元神经科学 33:1152 – 1159
Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC (2003) 化疗机制诱发的认知障碍:神经心理学、病理生理学和神经影像学观点。 Semin Clin Neuropsychiatry 8: 201 – 216
Schimmel SJ, Acosta S, Lozano D (2017) 创伤性神经炎症脑损伤:对急性损伤的慢性反应。大脑循环 3:135 – 142
Schoenfeld TJ, Cameron HA (2015) 成人神经发生和精神疾病。神经精神药理学 40:113 – 128
Scott G, Zetterberg H, Jolly A, Cole JH, De Simoni S, Jenkins PO, Feeney C, Owen DR, Lingford-Hughes A, Howes O 等人 (2018) 米诺环素可减少脑外伤后的慢性小胶质细胞激活,但会增加神经变性。大脑 141:459 – 471

Seigers R, Schagen SB, Beerling W, Boogerd W, van Tellingen O, van Dam FS, Koolhaas JM, Buwalda B (2008) 甲氨蝶呤对海马细胞增殖的长期抑制和认知能力受损

那只老鼠。行为脑研究 186:168 – 175
Seigers R, Timmermans J, van der Horn HJ, de Vries EF, Dierckx RA, Visser L, Schagen SB, van Dam FS, Koolhaas JM, Buwalda B (2010) 甲氨蝶呤降低大鼠海马血管密度并激活小胶质细胞,但不提高中枢细胞因子释放。行为脑资源 207: 265 – 272
Sheldrick AJ, Krug A, Markov V, Leube D, Michel TM, Zerres K, Eggermann T, Kircher T (2008) COMT val158met 基因型对认知和人格的影响。欧洲精神病学 23:385 – 389

Shi DD, Dong CM, Ho LC, Lam CTW, Zhou XD, Wu EX, Zhou ZJ, Wang XM, Zhang ZJ (2018) 天然多酚白藜芦醇预防化疗引起的认知障碍:参与细胞因子调节和神经保护。 Neurobiol Dis 114: 164 – 173
Shi DD, Huang YH, Lai CSW, Dong CM, Ho LC, Wu EX, Li Q, Wang XM, Chung SK, Sham PC 等人 (2019) 化疗引起的认知障碍与细胞因子有关神经可塑性失调和破坏。

Mol Neurobiol 56: 2234 – 2243
Shohayeb B, Diab M, Ahmed M, Ng DCH (2018) 影响成人的因素神经发生作为潜在疗法。 Transl Neurodegener 7: 4
Shruter A, Melamed E, Offen D (2010) 老年人和老年人的神经发生神经退行性脑。细胞凋亡 15:1415 – 1421
Small BJ, Rawson KS, Walsh E, Jim HS, Hughes TF, Iser L, Andrykowski MA, Jacobsen PB (2011) 儿茶酚-O-甲基转移酶基因型调节乳腺癌幸存者中与癌症治疗相关的认知缺陷。巨蟹座 117:1369 – 1376
Sparkman NL, Johnson RW (2008) 与衰老相关的神经炎症使大脑对感染或压力的影响敏感。神经免疫调节 15:323 – 330
Steadman PE, Xia F, Ahmed M, Mocle AJ, Penning ARA, Geraghty AC, Steenland HW, Monje M, Josselyn SA, Frankland PW (2020) 中断 oligodendrogenesis 损害成年小鼠的记忆巩固。神经元 105: 150 – 164.e6
Stewart A, Bielajew C, Collins B, Parkinson M, Tomiak E (2006) A 元辅助化疗的神经心理效应分析

接受乳腺癌治疗的女性的治疗。临床神经心理学 20:76 – 89

Sundholm-Peters NL, Yang HK, Goings GE, Walker AS, Szele FG (2005) 脑室下区成神经细胞向皮质病变迁移。 J Neuropathol Exp Neurol 64:1089 – 1100

Swardfager W, Lancotot K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N (2010) 阿尔茨海默病细胞因子的荟萃分析。生物学精神病学 68:930 – 941

Thomas TC, Beitchman JA, Pomerleau F, Noel T, Jungsuwadee P, Butterfield DA, Clair DKS, Vore M, Gerhardt GA (2017) 阿霉素急性治疗影响小鼠额叶皮质和海马体中的谷氨酸神经传递。脑资源 1672:10 – 17

Vance DE, Frank JS, Bail J, Triebel KL, Niccolai LM, Gerstenecker A, Meneses K (2017) 对接受治疗的乳腺癌幸存者认知缺陷的干预。癌症护士 40:E11 – E27

Vijayanathan V, Gulinello M, Ali N, Cole PD (2011) 由鞘内注射甲氨蝶呤引起的持续性认知缺陷与兴奋性毒性谷氨酸类似物的脑脊液浓度升高有关,并且可以被 NMDA 拮抗剂逆转。行为脑研究 225:491 – 497

Voss MW, Vivar C, Kramer AF, van Praag H (2013) 桥接动物和运动引起的大脑可塑性人体模型。趋势认知科学 17:525 – 544

Walker KR, Tesco G (2013) 创伤性脑损伤后认知功能障碍的分子机制。 Front Aging Neurosci 5:29
Wang XM, Walitt B, Saligan L, Tiwari AF, Cheung CW, Zhang ZJ (2015a) 化疗脑:细胞因子与化疗相关的表观遗传重编程之间联系的批判性回顾和因果假设。

细胞因子 72:86 – 96
Wang Z, Peng W, Zhang C, Sheng C, Huang W, Wang Y, Fan R (2015b) 影响干细胞移植对阿尔茨海默病动物模型认知能力下降的影响:系统评价和荟萃分析。科学代表 5: 12134

Wefel JS, Schagen SB (2012) 化疗相关的认知功能障碍。 Curr Neurol Neurosci 代表 12:267 – 275
Winocur G, Binns MA, Tannock I (2011) 多奈哌齐降低认知在小鼠模型中与抗癌药物相关的损伤。神经药理学 61:1222 – 1228

Winocur G, Wojtowicz JM, Huang J, Tannock IF (2014) 体育锻炼防止抑制海马神经发生并减少化疗治疗大鼠的认知障碍。精神药理学 231: 2311 – 2320

Winocur G, Wojtowicz JM, Merkley CM, Tannock IF (2016) Environmental enrichment protects against cognitive impairment following 在动物模型中进行化疗。行为神经科学 130:428 – 436

吴丽、郭德、刘奇、高飞、王鑫、宋鑫、王飞、詹如征 (2017) 成年大鼠海马树突发育异常环磷酸腺苷诱导的颗粒细胞。前细胞神经科学 11:171

Yamashita T, Ninomiya M, Hernandez Acosta P, Garcia-Verdugo JM, Sunabori T, Sakaguchi M, Adachi K, Kojima T, Hirota Y, Kawase T 等人 (2006) 脑室下区衍生的成神经细胞迁移并分化成中风后成人纹状体中的成熟神经元。神经科学杂志 26: 6627 – 6636

Yang M, Kim JS, Song MS, Kim SH, Kang SS, Bae CS, Kim JC, Wang H, Shin T, Moon C (2010) 环磷酸腺苷损害成年小鼠的海马依赖性学习和记忆:海马神经发生可能参与化疗引起的记忆缺陷。 Neurobiol 学习记忆 93:487 – 494

Yang M, Kim JS, Kim J, Jang S, Kim SH, Kim JC, Shin T, Wang H, Moon C (2012) 甲氨蝶呤急性治疗诱导乳腺癌小鼠模型的海马功能障碍。脑资源公牛 89:50 – 56

You Z, Zhang S, Shen S, Yang J, Ding W, Yang L, Lim G, Doheny JT, Tate S, Chen L 等人 (2018) 神经性疼痛大鼠模型的认知障碍:海马微管稳定性的作用。疼痛 159: 1518 – 1528

Young W (2009) 锂对大脑和血液影响的回顾。细胞移植 18: 951 – 975

Zhou W, Kavelaars A, Heijnen CJ (2016) 二甲双胍可预防顺铂诱导的小鼠认知障碍和脑损伤。 PLoS ONE 11: e0151890 Zimmer P, Mierau A, Bloch W, Struder HK, Hulsdunker T, Schenk A, Fiebig L, Baumann FT, Hahn M, Reinart N 等人 (2015) 化疗后认知

B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者的认知障碍:第一种确定利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松或利妥昔单抗和苯达莫司汀治疗后认知障碍的综合方法。白细胞淋巴瘤 56:347 – 352

Zou YM, Lu D, Liu LP, Zhang HH, Zhou YY (2016) 阿尔茨海默病的嗅觉功能障碍。神经精神病学治疗 12:869 – 875



许可证:这是一篇根据 Creative Commons Attribution 4.0 条款开放获取的文章

许可证,允许使用、分发和复制

如果正确引用了原始作品,则可以在任何媒体上使用。