

期刊预校样

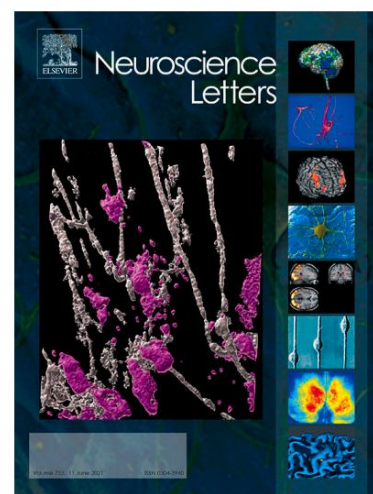
迷你评论:化疗后再生障碍性髓鞘

Solomiia Savchuk,米歇尔·梦杰

个人身份标识: S0304-3940(22)00422-0
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136861>
参考: NSL 136861

出现在: 神经科学快报

收到的日期: 2021 年 12 月 9 日
修订日期: 2022 年 5 月 12 日
接受日期: 2022 年 8 月 26 日



请将本文引用为:S. Savchuk、M. Monje,迷你评论:化疗后髓鞘再生障碍,神经科学快报(2022),doi:<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136861>

这是一篇文章的 PDF 文件,在接受后进行了增强,例如添加了封面和元数据,并为可读性设置了格式,但它还不是记录的最终版本。此版本在以最终形式发布之前将进行额外的文字编辑、排版和审阅,但我们提供此版本是为了让文章尽早可见。请注意,在制作过程中,可能会发现可能影响内容的错误,适用于该期刊的所有法律免责声明均适用。

迷你评论:化疗后再生障碍性髓鞘

索洛米娅·萨楚卡

, 米歇尔·梦杰^{a,b,c,d,e,f}

*

^a 斯坦福大学神经病学和神经科学系, 斯坦福, CA, 94305, 美国

^b 斯坦福大学精神病学和行为科学系, 美国加利福尼亚州斯坦福 94305 ^c 斯坦福大学神经外科系, 美国加利福尼亚州斯坦福 94305

^d 病理学系, 斯坦福大学, 斯坦福, 加利福尼亚州, 94305, 美国 ^e 儿科, 斯坦福大学, 斯坦福, 加利福尼亚州, 94305, 美国 ^f 霍华德休斯医学院, 斯坦福大学, 斯坦福, 加利福尼亚州,

94305, 美国 * 通讯作者, mmonje@stanford.edu 265 Campus Drive, G3077, Stanford,

CA 94305

关键词: 化疗, CRCI, 髓鞘, 适应性髓鞘形成, 白质, 少突胶质细胞,

OPC, 癌症神经科学

缩写词: 少突胶质细胞前体细胞 OPC、癌症治疗相关认知障碍 CRCI、髓鞘碱性蛋白 MBP、脑源性神经营养因子

BDNF、5-氟尿嘧啶 5-FU、甲氨蝶呤 MTX、急性淋巴细胞白血病 ALL。

摘要:化疗对

改善癌症患者预后的贡献是毋庸置疑的。

然而,随着其应用范围的扩大,对化疗对癌症幸存者健康的长期影响的担忧也在增加,化疗相关的认知障碍是一个特别紧迫的原因。在这篇简短的综述中,我们探讨了化疗后的髓鞘可塑性,讨论了髓鞘可塑性在健康认知中的作用以及主要由于化疗相关认知障碍中的微环境异常导致的髓鞘可塑性失败。还讨论了减轻化疗引起的髓鞘功能障碍的可能治疗策略。

一、简介

由于癌症诊断和治疗的进步,美国所有癌症的5年生存率提高了30%以上,1991-2016年间避免了260万例癌症死亡[1]。化疗占这一进展的相当大一部分,尤其是对于晚期疾病患者。由于这一进展,越来越多的癌症幸存者背负着化疗的长期后果,尤其是化疗相关认知障碍(CRCI)综合征。CRCI被口语化的术语“化疗脑”或“化疗雾”所涵盖,其特点是注意力、记忆力、处理速度和多任务处理能力受损,并在一系列优秀评论中进行了描述[2-4]。虽然与癌症相关的认知障碍涉及许多因素,包括在某些情况下癌症本身的影响,但在这篇综述中,我们将特别关注化疗的影响。与放疗引起的神经功能障碍相似但通常没有那么严重[5],化疗相关的认知障碍仍然会显著降低患者的生活质量。除了化疗相关认知障碍的几种已知机制(神经炎症、神经发生受损、异常突触修剪)外,白质功能障碍也是一个重要的难题。虽然可能会发生反映轴突损伤和/或髓鞘丢失的严重白质损害,但在高级神经影像学研究中通常会明显出现更细微的白质形态和功能失调[6,7](总结于表1)。髓鞘稳态和可塑性的这种功能障碍将成为本次审查的重点,尽可能利用临床证据,并主要集中在临床前研究上。

化疗的病理生理学效应和化疗相关认知障碍的严重程度因癌症类型、患者诊断时的年龄和所用的不同化疗方案而有很大差异。抗代谢化疗药物与神经毒性和认知障碍特别相关[8-12]。各种神经认知领域都受到影响,包括但不限于注意力[7,13]、记忆[7,14-16]、处理速度[7,15,17,18]和执行功能[19]。某些遗传变异,如BDNF多态性,似乎使患者在化疗后更容易出现更严重的神经功能障碍[20-23]。

来自动物模型和一些人体研究的充分证据表明,少突胶质细胞谱系细胞因化疗暴露而显著失调,大脑微环境的其他元素也是如此。在这篇综述中,我们将研究中枢神经系统髓鞘形成的动力学,以及它如何受到全身给药常用药物的影响

化疗药物。了解发育、稳态和适应性髓鞘形成之间的相互作用以及化疗药物的直接和间接作用机制将指导发现解决化疗相关认知障碍的治疗策略。此处将讨论一些看似合理的策略,以及已经在动物模型或临床试验中测试过的策略。

二.少突和髓鞘形成

髓鞘形成是脊椎动物神经系统进化的主要垫脚石。

神经元冲动的高效跳跃式传导,以及轴突从有髓鞘少突胶质细胞获得的代谢支持,对于人类赖以与其环境相互作用的神经功能的复杂性至关重要 [24-26]。

整个生命周期的髓鞘形成和少突胶质细胞谱系动力学。皮质和皮质下白质髓鞘形成大约在出生时开始,并持续到整个成年期。发育性髓鞘形成期持续到生命的第三个十年,然后髓鞘继续在新皮质和皮质投射中积累,在生命的第五个十年观察到最高的白质体积。 [27,28]。儿童和青春期的发育髓鞘形成遵循可预测的时间顺序和地形模式,因此初级运动和感觉回路主要在生命的第一个十年内形成髓鞘,而联合皮层及其投射在青春期晚期和成年早期一直如此。因此,不同年龄的髓鞘形成破坏会导致不同程度的神经功能障碍,幼儿的癌症治疗往往会导致更持久的神经后遗症。扣带回和额叶皮层等一些区域在人类的整个生命过程中都没有完全形成髓鞘[28],这表明这些区域的髓鞘有持续的可塑性机会。DTI 研究[29]和啮齿动物模型[30]表明额颞区最晚成熟[29]。值得注意的是,正如本综述后面部分将进一步阐述的那样,大脑的额颞区最容易受到化疗引起的髓鞘缺陷的影响,化疗后复杂的认知功能通常受损,主要集中在这些区域。

我们对整个生命过程中持续髓鞘形成的机制的理解对于预测常用化疗方案的影响至关重要。CNS 的髓磷脂由少突胶质细胞形成。少突胶质细胞前体细胞 (OPC) 池分布在整个神经系统中,被认为是成熟的髓鞘少突胶质细胞的主要来源。总的来说,合并证据表明少突胶质细胞谱系库在整个生命过程中保持动态,成年 OPC 继续增殖,分化成功能性少突胶质细胞,并形成髓磷脂[31-37],但啮齿动物和人类之间以及人类之间可能存在一些差异年龄跨度[32,38,39]。

神经活动背景下的髓鞘形成。尽管一生中延长的髓鞘形成期为依赖于经验的可塑性提供了机会,但髓鞘形成也有与活动无关的方面。事实上,髓磷脂甚至会在培养皿中的惰性纤维周围形成,其参数由沿轴突的微环境的物理约束 [40]、轴突口径 [41,42] 和有助于它的 OPC 的区域特性定义[43]。

在与活动无关的髓鞘形成的背景下,是由神经元活动驱动的第二种髓鞘形成模式。即使是在过去被认为很大程度上与活动无关的发育性髓鞘形成,也至少部分受到“用进废退”原则的指导。在最初的轴突 ensheathment 之后,少突胶质细胞过程被延长或缩回。决定

后两者之间的差异是由被包裹的神经元的活动驱动的。该模型首先在斑马鱼模型中进行了概述,其中沉默神经元活动减少了由单个少突胶质细胞形成的髓鞘层数 [44] 并损害了髓鞘形成轴突的选择 [45],两者都是通过减少活动依赖性囊泡分泌。

一些证据也支持成年啮齿动物的活动驱动髓鞘形成。活动调节髓鞘形成的作用已在运动回路中得到充分研究,其中皮质投射神经元活动调节少突胶质细胞谱系细胞和髓鞘结构 [46-48]。少突胶质细胞谱系池 (少突胶质前体细胞 (OPCs) 和更早的前 OPCs) 对运动学习非常敏感,新的少突胶质细胞早在运动学习任务训练开始后 2.5 小时形成 [48]。对于我们的讨论来说重要的是,与学习新运动技能相关的髓磷脂变化可以通过啮齿动物的高级神经影像学检测 [49],也可以在人类中检测到,如下所述。现代光遗传学工具允许直接测试目标神经元群体中神经元活动对髓鞘形成的影响。当运动规划区 (M2 皮层) 中的皮层投射神经元在清醒状态下以拟态频率受到刺激时,表现良好的小鼠会诱发特定的运动行为,在 OPC 群体中观察到短暂的增殖反应,随后新的少突胶质细胞形成,增加前运动回路内的髓鞘形成,以及取决于髓鞘变化的运动性能的改善 [50]。

与适应性髓鞘形成在运动学习中的作用一致,大量新证据表明,通过活动调节的少突突发生和髓鞘形成调节神经回路对于包括注意力、记忆和多种学习形式在内的一系列认知过程至关重要。根据新物体识别测试 [12] 的测量,适应性髓鞘形成有助于注意力和短期 (<5 分钟) 记忆。此外,在啮齿动物模型中的恐惧学习 (情境恐惧条件反射)、空间学习 (水迷宫) 和模式样配对联想学习 (风味-位置) 任务中,新的少突树发生是记忆巩固的核心 [51-53]。

除了髓鞘可塑性在注意力、记忆和学习中的作用外,髓鞘的活动和经验调节变化还涉及一系列神经和精神功能。在体感轴突的药物遗传学刺激中也观察到与上述选择性、回路特异性髓鞘形成类似的少突神经胶质细胞反应 [54]。单眼剥夺和环境富集分别改变初级视觉和体感皮层中髓鞘碱性蛋白 (MBP) 的表达 [55]。

由单核剥夺引起的初级视觉皮层中的髓鞘重塑似乎是神经元类别特异性的,因为它导致包裹表达小白蛋白的 GABA 能中间神经元的髓鞘可塑性增加,而兴奋性胼胝体投射神经元轴突周围的髓鞘保持不变尽管感觉输入发生变化,但其可塑性的基线水平 [56]。社会经验是髓鞘形成强大驱动力的另一个例子,特别是在前额叶皮层;社会剥夺会导致前额皮质髓鞘形成不足,并导致社会行为功能受损 [57,58]。

对人类的标志性研究还观察到一致的、持续的和电路特异性的白质变化对经验的反应。这种有趣的可能性首先是通过横断面研究提出的,该研究涉及视觉空间注意通路和部分胼胝体的白质结构的种群变异,以及它和使用视觉选择反应时间任务和双手协调任务测量的电路特定行为的相关性 [59,60]。

此外,学习演奏乐器所需的长期运动训练与白质束的区域特异性变化相关 [61,62] 具体来说,

与年龄匹配的非音乐家相比,专业钢琴家通过 MRI DTI 测量的内囊右后肢的白质完整性有所增加,这与钢琴练习的小时数相关,尤其是在儿童时期。上述观察性研究之后是实验证据,表明在学习一项复杂的新型视觉运动任务后 6 周内,成像检测到快速的白质变化 [46]。在这项研究中,48 名健康成年人被分配到学习经典的三球杂耍级联或未经训练的对照组。使用弥散张量成像,研究小组仅在训练组中检测到顶内后沟(与视觉运动协调有关的区域)的分数各向异性显著增加,这是白质完整性的标志,并且持续至少 4 周没有杂耍。这种关于白质动力学如何受人类经验影响的观察得到了白质妥协所观察到的认知变化的补充。

儿童脑肿瘤患者接受颅脑放疗后在影像学上检测到的视觉回路白质缺陷预测了视觉运动任务中的延迟反应时间,并且还视觉皮层神经同步性降低相关[63] (也是对白质的出色回顾这里人类认知障碍背景下的功能障碍[64])。

已经提出了几种机制模型来支持细胞和/或分子尺度的适应性髓鞘形成。早期的开创性研究表明,OPC 通过旁分泌释放生长来响应邻近轴突的电活动而增殖 [65,66]。

后来更精细的模型包括许多旁分泌信号分子,例如 BDNF [12,67]、神经调节蛋白 [57,67] 和内皮素 [68]。BDNF 和神经调节蛋白都被提议作为从活动独立到活动依赖性髓鞘形成的转换[67]。神经调节蛋白 [57] 和内皮素 [68] 在关键发育窗口期间社会隔离的啮齿动物中都耗尽,这与髓鞘形成缺陷有关。最后,BDNF-TrkB 信号 - 在本综述的后面部分进一步讨论 - 被证明是皮质投射神经元的适应性髓鞘形成所必需的 [12]。已知其中一些分子机制会受到各种化疗方案的影响[69-71],并且在某些情况下已经被确定为啮齿动物模型中化疗引起的认知障碍的介质 [12]。

正如下面详细讨论的,化疗后髓鞘可塑性的丧失似乎对化疗相关的认知障碍有重要贡献。

三、化疗后髓鞘失调

1. 来自患者研究的证据。关于化疗对白质完整性和髓鞘形成有害影响的临床观察需要更深入的机制理解。迄今为止,大多数研究报告了化疗后通过使用常规成像方式检测到的白质变化,这使得对白质变化性质的了解有限。因此,它们的确切病因以及髓鞘稳态和可塑性的具体作用很难推断。因此,本节将重点关注接受化疗的患者的白质变化的可用临床证据,但将进一步强调包括与髓磷脂生物学方面相关的措施的研究。更广泛地应用可以阐明大脑微观结构方面的新技术 (此处综述 [72])可能会扩大我们对化疗后患者白质损伤的理解,并补充从这种现象的临床前研究中得出的结论。此外,由于包括未接受化疗的癌症患者的对照组在临床研究中并不总是可行的,因此将化疗的影响与正在进行的恶性肿瘤的影响区分开来也很困难。

化疗对认知和受影响的白质束的影响程度因不同的患者队列（年龄、肿瘤类型、治疗方案；表 1 中的综合总结）而异。额叶白质似乎最常受化疗影响 [13,17,6,73]，尤其是在接受血液恶性肿瘤治疗的年轻患者中。通常报告的化疗后神经认知缺陷也在神经解剖学上至少部分定位于额叶白质束。这些观察结果与上面讨论的发育性髓鞘形成的时间线一致 [27,28]，并指出化疗引起的髓鞘形成损伤超过明显的髓鞘损伤，尽管最终证实这种假设需要目前缺乏的纵向成像数据。

除了上面讨论的小儿急性淋巴细胞白血病幸存者的报告外，许多临床证据来自乳腺癌幸存者的报告 [17,74,7,75,18,16,76]，在长达十年的治疗后进行了测试 [77,78]，接受其他癌症治疗的患者出现认知障碍的报告也不断出现 ([79,14,80,81]，见表 1 的摘要)。化疗方案的类型是驱动患者反应多样性的另一个变量。例如，在接受基于蒽环类药物治疗的乳腺癌患者队列中，据报道化疗的影响很小甚至没有影响 [75]，这与 Deprez 等人在其他方面方法学上相似的研究形成了鲜明对比。方案中包含 5-氟尿嘧啶 [7]。

评估化疗对白质完整性影响的另一个挑战是其年龄和时间依赖性变异性。使用基于 5-FU 的方案治疗的较年轻的绝经前乳腺癌患者在治疗后 3-5 个月出现与白质变化相关的神经认知能力下降 [7,74]。然而，当同一队列在治疗后 3-4 年重新评估时，白质变化和认知症状都会自行逆转 [15]。在年龄谱的另一端，在对儿童 ALL 进行甲氨蝶呤给药后，具有 MRI 可检测到的白质变化的患者明显比 MRI 结果正常的患者年轻 [13]，这表明非常年轻的年龄可能会导致更高的易感性。此外，使用不同的时间点进行治疗后评估——从化疗后立即 [13] 到化疗后 >10 年 [14,78]——由于可能的白质恢复 [15] 和效果，使得研究之间的比较不太可靠。正常老化对白质微结构的影响 [82]。总的来说，似乎有必要对化疗后的患者进行更大规模的前瞻性纵向影像学研究，以概述化疗后髓鞘变化的时间过程。年轻患者额叶白质的特殊敏感性 [13,17,6,73]，认知障碍和异常影像学发现的长期性质 [14,78]，以及对少突神经胶质细胞动力学的临床前洞察谱系细胞 [4] 暗示了稳态髓鞘形成的长期和持续功能障碍。这与颅脑辐射引起的白质毒性形成对比，在后者中，明显的髓鞘丢失被认为具有重要作用 [83,84]。一项跟踪白质从基线到化疗药物给药后立即变化的研究，以及整个恢复期将最终区分急性和长期白质毒性的作用。

用于跟踪临床环境中白质变化的方法是本次讨论中的另一个关键变量。尽管早期的研究依靠标准磁共振成像 (MRI) 来评估化疗后的白质完整性[13,5],但通过更先进的 MRI 技术收集的不同测量值,例如弥散张量成像 (DTI) – 分数各向异性 (FA) 和平均/径向/轴向扩散率 (MD、RD、AD) 可以提供进一步的见解。

简而言之,FA 是衡量白质轨道轴内扩散程度的指标,而 MD 是衡量各个方向扩散幅度的指标[85]。FA 的减少和/或 MD 的增加表明水分子的扩散沿着白质轨道组织较少。

AD 是一种推定的轴突标志物 [86],它随着轴突变性而降低,而 RD 被认为随着脱髓鞘或髓鞘形成障碍而增加 [86,87]。可以在此处找到关于 DTI 在髓鞘生物学中的使用的更深入和更新的综述 [88]。在目前讨论的研究中,有几项报告化疗后患者的 RD 增加 [73,76,77,89–91],特别是在 ALL 或乳腺癌患者使用甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、紫杉烷和/或基于铂的方案后。尽管在辨别异常髓鞘在化疗介导的白质异常中的作用方面比标准 MRI 有所改进,但 DTI 仍然相当非特异性,特别是与尚未用于化疗引起认知的患者的较新成像方式相比减值[72]。总的来说,癌症神经科学领域将受益于标准化检测和表征化疗后白质变化的方法,以及采用可以区分白质微观结构元素 (例如髓磷脂与轴突) 的较新成像技术。

除了化疗后患者在影像学上检测到白质疾病的充分证据外,还有其他临床数据表明病理过程特别针对白质的髓鞘成分。由于 CSF 中髓鞘碱性蛋白 (MBP) 的水平可作为脱髓鞘过程的生物标志物[92],研究已将其用于评估化疗期间和化疗后髓鞘的变化[8,93]。此外,在接受多药化疗的患者的死后组织样本中,少突胶质细胞谱系细胞的耗竭在额皮质下白质中很明显;这种少突胶质细胞耗竭在同一受试者的灰质中并不明显[11]。

许多来自患者研究的关于化疗对髓鞘健康影响的证据已经在临床前模型中得到概括,从而可以开始研究其机制基础。对动物模型的专门研究报告了神经认知缺陷 [11,12,93],OL 谱系的变化 [9,12,11,93] 以及在接受化疗方案治疗后胼胝体和其他白质轨道 [93] 中分数各向异性降低。

2.微环境因素。

在高剂量甲氨蝶呤 (MTX) 诱导的认知障碍的幼年小鼠模型中,少突胶质细胞谱系细胞优先在白质和深层皮质灰质中丢失。这种减少是由 OPC 和成熟少突胶质细胞的丢失驱动的,伴随晚期 OPCs/前少突胶质细胞的增加,表明异常的少突胶质细胞谱系进展 [11]。这些变化并非归因于持续的细胞死亡,而是表明 OPC 增殖减少和增加但不完全的 OPC 分化在 MTX 暴露后持续长达 6 个月,并导致髓鞘超微结构的持久缺陷

通过电子显微镜评估。一致地,在高剂量 MTX 后认知障碍的不同大鼠模型中,Berlin 等人检测到,除了胼胝体 (CC) 中少突神经胶质细胞谱系细胞的丢失外,髓鞘形成减少的几个相关标志物 – 通过免疫荧光降低髓鞘碱性蛋白表达,降低 CC 体积,以及几个白质束中 DTI 的分数各向异性 – 向上至治疗后 16 个月[93]。在第三项研究中,给予大鼠的 MTX、5FU 和环磷酰胺在超微结构和细胞水平上诱导了明显的髓鞘缺陷[10]。值得注意的是,发现持续的少突胶质细胞谱系功能障碍在很大程度上是由于 MTX 引起的大脑微环境变化;移植到先前 MTX 处理的大脑环境中的健康 OPCs 表现出类似的少突神经胶质细胞谱系进展失调,强调微环境扰动在化疗后髓鞘失调中的核心作用 [11]

化疗后的神经炎症。

越来越多的证据表明,癌症治疗诱导的小胶质细胞/骨髓细胞炎症在支持认知障碍的机制中起作用 (综述请参见 [94])。许多形式的化疗会导致海马体中的小胶质细胞/髓样细胞激活 [95,96]。在大剂量 MTX 致认知障碍的小鼠模型中,甲氨蝶呤直接诱导白质小胶质细胞激活[11]。这种小胶质细胞反应性反过来会诱发神经毒性星形胶质细胞反应性 (下文详细讨论),这似乎是大剂量甲氨蝶呤暴露后少突胶质细胞谱系失调和髓鞘形成障碍的病理生理学的核心。在 MTX 暴露后使用 CSF1R 抑制剂消耗小胶质细胞/骨髓细胞可使星形胶质细胞反应性、少突神经胶质细胞谱系动力学、髓磷脂超微结构正常化并恢复高剂量 MTX 处理小鼠的认知[11]。

一致地,在 MTX、5FU 和环磷酰胺化疗方案后出现认知障碍的大鼠模型中,CNS 中的炎症反应明显,炎症介质 IL-1b、TNF- α 和 COX-2 水平升高,而胼胝体中的抗炎细胞因子 IL-10,还伴有髓鞘功能障碍,这可以通过施用环氧合酶 2 抑制剂 NS-393 来缓解 [10]。

星形胶质细胞反应性是神经系统疾病的一个共同特征,不同的反应性状态可以对疾病病理生理学产生非常不同的影响 (综述见 [97])。神经毒性星形胶质细胞反应性可破坏髓鞘状态下的髓鞘修复 [98],包括对少突胶质细胞的直接毒性,特别是在激活的小胶质细胞提示下 [99]。另一方面,在交替状态下,神经反应性星形胶质细胞可以促进少突胶质细胞的存活和成熟[100,101],并募集免疫细胞以清除病变并允许髓鞘再生[102]。在高剂量 MTX 后,在体内观察到广泛的星形胶质细胞反应性,并且当星形胶质细胞用来自 MTX 激活的小胶质细胞的条件培养基处理时。如上所述,在使用 CSF1R 抑制剂疗法去除小胶质细胞后,这在很大程度上已正常化 [11]

髓鞘可塑性丧失。如上所述,神经元活动驱动环路特异性 OPC 增殖、少突细胞生成和髓鞘形成,从而调节环路功能 [50],而这种适应性髓鞘形成似乎在 MTX 化疗后消失。之前用 MTX 治疗的动物没有表现出响应神经元活动的光遗传学刺激的 OPC 增殖、少突或髓鞘形成增加 [12]。活性调节脑源性神经营养因子 (BDNF) 向其 OPC 上的受体 TrkB 发出信号,被发现是皮质投射神经元活性调节髓鞘形成所必需的,并且神经元 BDNF 表达在

MTX化疗[12]。CSF1R 抑制疗法消除小胶质细胞可恢复神经元 BDNF 表达并挽救髓鞘可塑性 [12]。

在可用的化疗方案中,MTX 是最具神经毒性的方案之一。目前尚不清楚适应性髓鞘形成的破坏是否是 MTX 独有的,或者其他化疗药物是否具有类似的机制。已经描述了许多有助于适应性髓鞘形成的其他机制,包括那些依赖血管内皮素 [68] 或神经调节蛋白 [67] 信号的机制。已知某些化疗药物会耗尽这些信号[69-71],但它们在治疗后髓鞘功能障碍中的作用仍有待探索。尽管如此,在最近的一项研究中,化疗相关认知障碍的铂化疗后动物模型中的髓磷脂分解通过施用维甲酸 X 受体激动剂而正常化,这种治疗也导致神经调节蛋白通路的激活 [103]。

3. 髓鞘内在机制在髓鞘可塑性中的作用。尽管病理过程的背景 (例如接受化疗方案治疗的癌症患者的大脑微环境)对于理解其过程本身通常同样重要,但我们将开始讨论化疗的已知和潜在机制 诱导髓鞘毒性与那些主要依赖于髓鞘生物学的细胞内在破坏。

直接少突胶质细胞谱系毒性。首先要考虑的是化疗对少突胶质细胞谱系细胞的直接影响。在患者[11]和化疗引起的认知障碍的动物模型[9,11,93]中都观察到化疗后 OPCs 的丢失。在体外,临床相关浓度的抗代谢物 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 对 OPC 和非分裂少突胶质细胞均有毒性,但对许多癌细胞系无毒[9],表明处于活跃细胞分裂状态是不足以赋予细胞对 5-FU 的敏感性,但它具有少突胶质细胞谱系特异性毒性。卡莫司汀 (BCNU)、顺铂 (两种 DNA 损伤剂)和阿糖胞苷 (Ara-C,一种抗代谢物)化疗方案的体外和体内化疗方案早先显示出类似的模式[104]。在韩等人。研究,亚致死剂量 5-FU 的克隆分析显示祖细胞特别脆弱[9]。在体内, 5-FU 后观察到胼胝体中 OPC 增殖的长期抑制,并伴有髓鞘完整性的丧失。同样,抗代谢物甲氨蝶呤 (MTX) 对原花青素具有直接毒性 [11]。然而,OPCs 在健康的大脑中具有强大的自我再生能力,因此即使是少数剩余的 OPCs 也应该在停止化疗后重新填充大脑。由于这没有发生,这表明可能涉及涉及微环境改变的复杂病理生理学,如下文详细讨论。

髓磷脂代谢。髓磷脂合成是一项复杂而昂贵的工作。在髓鞘形成高峰期间,大鼠的少突胶质细胞每天在髓鞘中合成其细胞体重量的三倍 [105]。原材料的可用性可能成为髓鞘形成过程中的限制因素。例如,叶酸是核酸和甲硫氨酸合成所必需的,后者是髓鞘形成所必需的[106]。基于甲氨蝶呤 (MTX) 的化学疗法通过消耗叶酸起作用。事实上,接受 MTX 治疗的小儿 ALL 患者的脑脊液显示出甲硫氨酸代谢受损和亚临床脱髓鞘的迹象 [8]。此外,通过调节甲硫氨酸代谢的基因多态性可以预测接受原发性中枢神经系统淋巴瘤治疗的患者的 MTX 白质毒性 [20,21]。最后,在小儿白血病中,有一些证据表明同时使用与相同生物合成途径相互作用的其他药物 (例如一氧化二氮麻醉)会加剧 MTX 的神经毒性 [107]。

四、用于预防和/或逆转的有前途的治疗策略 化疗引起的髓鞘功能障碍。

针对微环境因素。鉴于有证据表明神经炎症在化疗后髓鞘失调中的核心作用,靶向神经炎症似乎是一种合理的策略。在环磷酰胺、MTX 和 5-FU 暴露的大鼠模型中,使用环加氧酶抑制剂疗法实现了髓鞘完整性和相关认知障碍的部分挽救 [10]。与这些观察结果一致的是,化疗 (尤其是氟尿嘧啶和左旋咪唑以及其他药物) 后亚急性发展为多灶性脑白质病的患者在服用皮质类固醇后得到改善 [108–110]。

小胶质细胞激活似乎是甲氨蝶呤等癌症治疗后髓鞘功能障碍的核心,因此使用集落刺激因子 1 受体 (CSF1R) 抑制剂疗法消除小胶质细胞可使少突胶质细胞谱系动力学正常化并挽救髓鞘形成和认知功能 [11]。在 MTX 诱导的适应性髓鞘形成失败中,分泌的神经元 BDNF 与其 OPC 上的受体 TrkB 之间的相互作用被破坏 [12]。

通过尚未了解的机制,小胶质细胞反应性诱导神经元 BDNF 表达的下调。使用血脑屏障可渗透的 TrkB 部分激动剂 (LM22A-4) 恢复 TrkB 信号转导与 BDNF 类似地促进髓鞘形成,并在 MTX 后恢复认知能力。值得注意的是,这种效果是通过 LM22A-4 对 OPC 的影响专门介导的,因为认知拯救取决于 TrkB 的 OPC 表达。这些有针对性的方法可能会转化为改善化疗后的认知结果,但需要临床研究进行进一步评估。

随着化疗后认知障碍背后的分子、细胞和微环境机制逐渐明朗,临床和转化科学家将进一步有权审视新的和现有的治疗策略,以对抗癌症治疗对髓鞘健康和可塑性的长期影响。在上面讨论的幼年高剂量 MTX 小鼠模型中观察到的 OPC 分化受损 [11] 也是与正常衰老相关的髓鞘再生失败的基础,在老年大鼠中,可以通过隔日禁食或耐受良好的口服抗高血糖药来解决药物二甲双胍 [111]。二甲双胍 (一种小分子禁食模拟物) 不仅挽救了从老年动物中分离出的 OPCs 在体外对促分化因子作出反应的能力,而且在局灶性脱髓鞘损伤恢复之前和期间对老年动物给药时,这种药物可以显著提高轴突再髓鞘化的百分比 [111]。这些临床前发现以及其他表明二甲双胍可能会减少神经炎症、促进海马神经发生和空间学习、扩大和激活健康和缺血和神经变性临床前模型中的内源性神经干细胞库 [112–115],前提是为小儿脑癌幸存者进行交叉设计的二甲双胍随机试验临床试验的基础 [116]。该试点试验包括 24 名先前接受过儿童脑癌治疗 (采用多种多药化疗和颅脑放疗方案) 的患者,他们被随机分配完成 (AB) 12 周的二甲双胍周期 (A),然后是安慰剂 (B) 或相反顺序的两种治疗 (BA)。患者年龄为 8–20 岁,入组时间为最初肿瘤诊断后 6–7 年。除了测试药物的安全性和可行性外,还在终点进行了认知测试和 MRI 测量。在这项早期研究中,二甲双胍耐受性良好,大多数患者都能很好地坚持研究治疗。

协议。此外,一组认知测试显示,二甲双胍治疗后即时言语回忆和工作记忆有所改善。在同一研究中,二甲双胍治疗后 MRI 上髓鞘完整性的增加进一步证实了获益的证据。

尽管这是一项针对既往接受过化疗和放疗的一小群患者的早期阶段研究,但与二甲双胍治疗相关的结构变化和认知改善记录证明是有希望的,并且值得在更大规模的临床研究中进一步研究该策略。

二甲双胍减轻癌症治疗后认知障碍的机制可能是多方面的,就像病理学本身一样。以类似的方式,在同一研究小组的另一项临床研究中,有氧运动早些时候被证明可以改善认知和白质完整性[117]。具体来说,在一组环境中进行 12 周的运动训练会导致先前接受过头颅放疗和化疗的儿童脑肿瘤幸存者在 MRI 上的部分各向异性增加,并且这种结构变化与一系列神经精神病学反应时间的减少相关测试。此处讨论的结果强调,与癌症治疗相关的认知障碍,包括化疗后再生障碍性髓鞘,是可逆的并且可以在治疗上得到缓解。

针对髓鞘内在因素。虽然化疗引起的髓鞘失调可能是一个多方面的过程,涉及 CNS 微环境的多个组成部分 [12,50],但直接促进髓鞘形成可能仍具有临床益处。由于髓鞘完整性的丧失是多种神经系统疾病的共同特征,因此已经探索了几种治疗策略来解决它。药物筛选研究已经确定了促进髓鞘形成的化合物[118],这些化合物主要在脱髓鞘疾病的背景下进行了测试。在复发缓解型多发性硬化症的实验性自身免疫性脑脊髓炎啮齿动物模型中,抗胆碱能苯托品主要通过驱动 OPC 分化来促进髓鞘再生[119]。此外,苯托品已被证明可以减轻奥沙利铂诱导的周围神经脱髓鞘和小鼠周围神经病变的症状 [120]。在特定于化疗的情况下,间充质干细胞 [121] 或从人间充质干细胞分离的线粒体的鼻腔给药 [122] 逆转了顺铂诱导的扣带皮层髓鞘密度损失 (通过 Black Gold II 染色测量),同时还改善了认知能力小鼠模型中的缺陷,如 RXR 激动剂贝沙罗汀的给药[103]。

五、结论和未来方向。

髓磷脂失调是化疗不良反应的重要组成部分。

随着髓鞘可塑性在健康认知功能中的作用越来越明确,癌症治疗后髓鞘可塑性的潜在作用成为焦点。

对化疗介导的髓鞘疾病的成功转化研究依赖于对接受化疗的患者进行明确定义的髓鞘损伤测量的可用性。

缺乏对与治疗组具有相同肿瘤的非化疗患者进行前瞻性纵向研究是一个挑战,因为许多癌症患者甚至在接受化疗之前就会出现认知障碍[123]。优先采用现代技术评估白质完整性,以深入了解其病理生理学

[86,87] 将为解开化疗的神经毒性提供更进一步的指导。

最后,清楚地概述化疗后患者大脑病理变化的时间过程将允许设计和研究忠实的动物模型,达到开发靶向治疗所需的细节程度。

从对化疗相关髓鞘功能障碍的基础科学调查的角度来看,还有很多未被发现。尽管根据来自患者研究的证据,许多化疗方案似乎会导致异常的髓鞘动力学,但这种现象的机制基础仅针对选定的少数 (如 MTX[12,12] 和 5-FU[9])。这些机制以及基于它们设计的潜在治疗方法将在多大程度上扩展到其他药物尚不清楚。另一方面,新出现的证据表明,至少有一些 CRCI 的病理生理机制可能与其他“脑雾”综合征相同,例如与 COVID 相关的长期认知功能障碍 ([124])。

随着对癌症治疗相关认知障碍的神经生物学理解的进展,新的治疗策略将会出现。我们对神经可塑性的理解,以及化疗药物与神经系统动态细胞群的相互作用,正在为显着改善癌症幸存者的生活质量铺平道路。

致谢:资金:作者感谢美国

国立卫生研究院 (MM)、Robert J. Kleberg, Jr. 和 Helen C. Kleberg 基金会 (MM)、弗吉尼亚州和 DK Ludwig 癌症研究基金会 (MM)、斯坦福医学学者的支持程序 (SS)

竞争利益声明:作者没有要声明的竞争利益

表 1. 化疗后髓鞘功能障碍的临床报告总结西医调查结果

肿瘤 (核心 CT 方案)	队列	设计;控制 群组	的时间 最后的 评估		解剖的 分配 西医的 发现	功能性 损伤;协会 与WM 发现	参考
ALL (MTX) 平均 4.1y		追溯;健康的兄弟姐妹	平均 6 年后 诊断	核磁共振;降低 西门子 卷	仅报告全球调查 结果	注意力、智力和 学业 表现;与....有关 西医调查结果	[5]
全部或非 霍奇金斯 淋巴瘤 (甲氨蝶呤)	中位数 5.3岁	预期; CT前 评估	7个月内 前的 治疗 评估	贸易 部;还原脂肪酸 和 增加 模数转换器	正面 WM 未测试		[6]
胸部 (前向纠错码+/-T)	意思是 45.4, 早产儿 不暂停的	预期; CT 前评估, 年龄匹配	3-5个月后 CT	贸易 部;还原脂肪酸	广泛的区域变化	注意力、心理 运动速度和 记忆;	[7]

		健康对照, 没有 CT组,				与...有关 体重管理变化	
全部或非 霍奇金斯 淋巴瘤 (甲氨蝶呤)	范围 0.7y 到 8.7y	随机化 临床试验;年龄匹 配参考 人口	在.....的最后 治疗	脑脊液MBP 集中度 名词;增加 脑脊液MBP	不适用	未测试	[8]
各种各样的 肿瘤 (各种药 物)	范围 6个月到 26岁	追溯;年龄匹配的无 CT 组	验尸	Olig2 染色;耗尽 OL谱系细胞	正面 皮层下 西门子	未测试	[11]
ALL (MTX) 中位数 6.2 年		预期; CT前 评估	在.....的最后 治疗	核磁共振; 短暂的 9% 的高强度 y WM 变化 患者; 更多的 常见于 更年轻 患者	额叶	注意力;与.... 有关 西医调查结果	[13]
睾丸 癌症 (BEP)	意思是 43.1岁	追溯;无CT组	平均 14 岁 后 治疗	核磁 共振;增加 径向的 峰度	广泛的区域变化	认知;记忆;不 相关 西医调查结果	[14]
乳房 (TC 或 TP 或 EC>T)	意思是 43.29岁	预期; CT前 评估;无 CT 组	6 个月以来 预处理 评估	贸易部;夫 人; FA 减 少;代谢物 发生变化 等级	双边 后CG	认知;生活质 量;语言 学习;有些与 西医调查结果	[16]
乳房 (AC +/-T)	中位数 49.8 岁	追溯; 年龄、 教育和智商匹配 健康对照	22个月后 CT	贸易 部;还原脂肪酸	CC处理速度的Genu,与	西医调查结果	[17]
胸部 (前向纠错码+/-T)	意思是 43.4岁 更年轻 ;意思是 63.8岁	预期; CT 前评估, 年龄匹配 的健康人	5-6 个月后 治疗	核磁共振; WM 音量 仅在年轻群体中扩 张	广泛的变化	注意力 / 注意力、记忆力和处 理速度;与....有关	[18]

	为了年长的团体;	控制;没有CT组				一些 WM 发现	
ALL (高剂量 MTX + 亚叶酸)	中位数 14.4岁	亲和回顾性的; CT 前评估;人口 规范	平均 7.2 岁以来 诊断	贸易部;减少 FA,增加 广告和研发 (在患有 h/o 的患者中急性 脑白质 A lopathy comp. 对没有的患者)	正面 WM 工作	记忆、组织、启动和计划;与....有关 一些 WM 发现	[73]
胸部 (前向纠错码+/-T)	意思是 45.4; 早产儿不暂停的	追溯;匹配的 健康对照,没有CT组	平均值 129 CT 后天数	贸易部;减少 FA,增加 医学博士	正面和 时态 WM	注意力、处理速度、心理运动速度; 与....有关 一些 WM 发现	[74]
胸部 (AC+/-T)	意思是 49.1	预期; CT 前评估、年龄匹配的健康对照、无 CT组,	6个月 后治疗	贸易部;减少 FA,增加 MD (两者都仅通过检测 投资回报率 分析)	右 SLF,右 CST	未测试	[75]
乳房 (TC 或 TP 或 TH 或 TCPH 或 ddAC>T 或交流电)	超过 60岁	预期; CT 前评估、年龄和性别匹配 健康对照	1个月内 邮政治疗	贸易部;增加 医学博士和研发	CC的膝	没有任何	[76]
胸部 (FEC>CTC)	意思是 56.5岁	追溯;无CT组	至少 9 几年后CT	贸易部、夫人; 减少 FA,增加 医学博士和研发;改变在 代谢物等级 暗示性的	广泛的区域变化	口头流利和执行力 功能;无显著相关性 与 WM 结果	[77]

				轴突的 受伤			
乳房 (FEC +/- 反恐委员会)	意思是 56.3 (高剂 量CT 组), 59.8 (传统的 剂量CT 团体)	追溯;健康对照,常 规 剂量CT 组,仅 RT 组	CT后平均11.5年	DTI, 增加 高剂量CT中的 MD 团体	广泛的区域变 化;主要是 正面 WM	口头 内存 (较低 的高比传统 剂量CT 组);协 会 和一些 WM 调查结果处	[78]
全部 (MTX) 或者 成髓细胞 oma (LCV + 头颅放疗)	意思是 14岁	追溯;年龄匹配的健 康对照	至少3个 自结束以来的 年 治疗	贸易 部;还原脂肪酸	主要是正 面 WM	理和电机速度;与.... 有关 选定的西医 发现	[79]
NF1关联 ed 视神经 胶质瘤 (长 春新碱 + 卡铂)	意思是 7.6岁	追溯;无CT组	从 while on 开始 治疗 关闭 4.2 年 治疗	贸易 部;还原脂肪酸	CC, 小脑 话筒	未测试	[80]
骨而软 组织 肉瘤 (各种代 理)	意思是 12.97岁	追溯;年龄和性别匹 配的健康对 照	平均 9.92y 自 诊断	扩散 核磁共 振;还原脂肪酸 (普遍)较低的 , AFD (扣带和 CC 仅有的)	主要位于 WM中心	已选 智力分数,与 一些 WM 发现	[81]
ALL (各种代理)	意思是 40.71岁	追溯;年龄匹配的对 照	至少3个 自结束以来的 年 治疗	贸易 部;还原脂肪酸 和广告,增 加 医学博士和研发	广泛的区域变化	未测试	[89]
ALL (MTX) 平均 11.34 岁		追溯; 年龄、性 别、用手习惯 和 社会经济 最近的状态 邻居匹配 健康对照	3-4个月 邮政 治疗	贸易 部;减少 FA,增 加 研发	广泛的区域变化	降低 处理能力,不 相关 西医调查结果	[90]

全部	范围 8-18 岁	追溯;健康对照	平均 8 岁 以来 诊断	核磁共振;减少 西医和 通用汽车音 量;减少 FA, 增加 研发	广泛的,与 枕叶除外	全面智商	[91]
各种各样的 肿瘤 (各种药 物)	范围 6mo 至 26岁	追溯;年龄匹配的 无 CT 组	验尸	Olig2 染色;耗尽 OL谱系细胞	正面 皮层下 西门子	未测试	[11]

表格缩写:CT = 化疗; WM = 白质; FA = 分数各向异性; MD = 平均扩散率;

RD = 径向扩散系数; AD = 轴向扩散系数; ADC = 表观扩散系数; AFD = 表观纤维密度;

MRS = 磁共振波谱; CC = 胼胝体; CG = 扣带回; SLF = 上纵束; CST = 皮质脊髓束; ALL = 急性淋巴细胞白血病; MTX = 甲氨蝶呤; LCV = 洛莫司汀;顺铂、长春新碱; AC = 阿霉素、环磷酰胺; T = 紫杉醇; TC = 多西紫杉醇、环磷酰胺; TP = 紫杉醇、卡铂; EC = 表柔比星、环磷酰胺; FEC = 5-氟尿嘧啶、表柔比星、环磷酰胺;

CTC = 环磷酰胺、噻替派、卡铂; TH = 多西紫杉醇、曲妥珠单抗; TCPH = 多西紫杉醇、卡铂、曲妥珠单抗; ddAC = 剂量密集的多柔比星和环磷酰胺; TAC = 多西紫杉醇、多柔比星和环磷酰胺; BEP = 博来霉素、依托泊苷、顺铂; RT = 放疗; h/o = 的历史

图 1:髓磷脂可塑性和不可塑性。(左)神经元活动调节少突胶质细胞前体细胞 (OPC,黄色)增殖、新少突胶质细胞 (黄色)的产生和新髓鞘节间 (黄色)的添加,或现有髓鞘节间的重塑。髓磷脂中这些活动调节的变化被认为可以调节神经回路功能并有助于健康的认知。(右)一些癌症化疗药物 (例如甲氨蝶呤)会引起小胶质细胞反应性 (红色)和随之而来的神经元-少突胶质细胞相互作用失调,导致髓鞘可塑性丧失。使用 BioRender.com 创建。

参考:

- [1] N. Howlader,A. Noone,M. Krapcho,D. Miller,A. Brest,M. Yu,J. Ruhl,Z. Tatalovich,A. Mariotto,D. Lewis,H. Chen,E. Feuer,K. Cronin,SEER 癌症统计评论,1975-2017 年,国家癌症研究所。贝塞斯达,MD,SEER. (nd). https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/index.html (2020 年 7 月 1 日访问)。
- [2] J. Dietrich,M. Monje,J. Wefel,C. Meyers,临床模式和生物学相关性
与癌症治疗相关的认知功能障碍,肿瘤学家. 13 (2008) 1285–1295。 <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0130>。
- [3] S. Deprez,T. Billiet,S. Sunaert,A. Leemans,化疗引起的非中枢神经系统癌症患者认知障碍的扩散张量 MRI:综述,脑成像行为. 7 (2013) 409–435。 <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9220-1>。

- [4] EM Gibson, M. Monje, 化疗相关认知障碍的新兴机制基础和治疗目标, *Curr Opin Oncol*. 31 (2019) 531–539. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000578>.
- [5] WE Reddick, ZY Shan, JO Glass, S. Helton, X. Xiong, S. Wu, MJ Bonner, SC 霍华德, R. 克里斯滕森, RB Khan, C.-H. Pui, RK Mulhern, 较小的白质体积与急性淋巴细胞白血病癌症长期幸存者注意力和学习方面的较大缺陷有关. 106 (2006) 941–949. <https://doi.org/10.1002/cncr.21679>.
- [6] S. Morioka, M. Morimoto, K. Yamada, T. Hasegawa, T. Morita, M. Moroto, K. Isoda, T. Chiyonobu, T. Imamura, A. Nishimura, A. Morimoto, H. Hosoi, 儿童时期化疗对大脑的影响: 细微白质损伤的弥散张量成像, *神经放射学*. 55 (2013) 1251–1257. <https://doi.org/10.1007/s00234-013-1245-7>.
- [7] S. Deprez, F. Amant, A. Smeets, R. Peeters, A. Leemans, W. Van Hecke, JS Verhoeven, M.-R. Christiaens, J. Vandenberghe, M. Vandenbulcke, S. Sunaert, 化疗引起的脑白质结构变化的纵向评估及其与认知功能受损的相关性, *JCO*. 30 (2012) 274–281. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.8571>.
- [8] R. Surtees, J. Clelland, I. Hann, 脱髓鞘和单碳转移途径急性淋巴细胞白血病治疗期间的代谢物: CSF 研究, *J. Clin. Oncol*. 16 (1998) 1505–1511. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1505>.
- [9] R. Han, YM Yang, J. Dietrich, A. Luebke, M. Mayer-Pröschel, M. Noble, 系统性 5-氟尿嘧啶治疗导致中枢神经系统髓鞘破坏延迟综合征, *J Biol*. 7 (2008) 12. <https://doi.org/10.1186/jbiol69>.
- [10] TL Briones, J. Woods, 持续性介导的髓鞘形成失调神经炎症: 化疗相关认知障碍的可能机制, *脑行为。免疫*. 35 (2014) 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.07.175>.
- [11] EM Gibson, S. Nagaraja, A. Ocampo, LT Tam, LS Wood, PN Pallegar, JJ Greene, AC Geraghty, AK Goldstein, L. Ni, PJ Woo, BA Barres, S. Liddel, H. Vogel, M. Monje, 甲氨蝶呤化疗诱导持续性三神经胶质细胞失调, 这是化疗相关认知障碍的基础, *Cell*. 176 (2019) 43–55.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.049>.
- [12] AC Geraghty, EM Gibson, RA Ghanem, JJ Greene, A. Ocampo, AK Goldstein, L. Ni, T. Yang, RM Marton, SP Pa ca, ME Greenberg, FM Longo, M. Monje, 适应性髓鞘形成的丧失导致甲氨蝶呤化疗相关的认知障碍, *神经元*. 103 (2019) 250–265.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.032>.
- [13] E. Pääkkö, A. Harila-Saari, L. Vanionpää, S. Himanen, J. Pyhtinen, M. Lanning, 儿童急性淋巴细胞白血病治疗期间 MRI 上的白质变化: 与神经心理学发现的相关性, *医学。儿科医生。Oncol*. 35 (2000) 456–461. [https://doi.org/10.1002/1096-911x\(20001101\)35:5<456::aid-mpo3>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1096-911x(20001101)35:5<456::aid-mpo3>3.0.co;2-1).
- [14] MM Stouten-Kemperman, MB de Ruiter, MWA Caan, W. Boogerd, MJ Kerst, L. Reneman, SB Schagen, 化疗后 10 年睾丸癌幸存者的认知表现和白质变化较低, *Hum Brain Mapp*. 36 (2015) 4638–4647. <https://doi.org/10.1002/hbm.22942>.
- [15] T. Billiet, L. Emsell, M. Vandenbulcke, R. Peeters, D. Christiaens, A. Leemans, W. Van Hecke, A. Smeets, F. Amant, S. Sunaert, S. Deprez, 从化疗-

- 诱发年轻乳腺癌幸存者的白质变化? ,脑成像行为。 12 (2018) 64–77。 <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9665-8>。
- [16] T. Tong, H. Lu, J. Zong, Q. Lv, X. Chu, 基于 MRS 和 DTI 分析的乳腺癌患者化疗相关认知障碍, 乳腺癌。 (2020) 。 <https://doi.org/10.1007/s12282-020-01094-z>。
- [17] J. Abraham, MW Haut, MT Moran, S. Filburn, S. Lemieux, H. Kuwabara, 乳腺癌辅助化疗: 扩散张量成像对脑白质的影响, 临床乳腺癌。 8 (2008) 88–91。 <https://doi.org/10.3816/CBC.2008.n.007>。
- [18] J. Blommaert, G. Schroyen, M. Vandenbulcke, A. Radwan, A. Smeets, R. Peeters, C. Sleurs, P. Neven, H. Wildiers, F. Amant, S. Sunaert, S. Deprez, 乳腺癌患者化疗后年龄依赖性脑容量和神经心理变化, Hum Brain Mapp。 40 (2019) 4994–5010。 <https://doi.org/10.1002/hbm.24753>。
- [19] KR Krull, YT Cheung, W. Liu, S. Fella, WE Reddick, TM Brinkman, C. Kimberg, R. Ogg, D. Srivastava, C.-H. Pui, LL Robison, MM Hudson, 儿童急性淋巴细胞白血病长期幸存者的化疗药效学、神经影像学 and 神经认知结果, J Clin Oncol。 34 (2016) 2644–2653。 <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.4574>。
- [20] M. Linnebank, H. Pels, N. Kleczar, S. Farmand, K. Fliessbach, H. Urbach, K. Orlopp, T. Klockgether, IGH Schmidt-Wolf, U. Schlegel, MTX 诱导的白质变化与甲硫氨酸代谢的多态性有关, 神经病学。 64 (2005) 912–913。 <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152840.26156.74>。
- [21] M. Linnebank, S. Moskau, A. Jürgens, M. Simon, A. Semmler, K. Orlopp, A. Glasmacher, C. Bangard, M. Vogt-Schaden, H. Urbach, IGH Schmidt-Wolf, H. Pels, U. Schlegel, 原发性中枢神经系统淋巴瘤患者甲硫氨酸代谢遗传变异与甲氨蝶呤诱导的中枢神经系统白质变化的关联, 神经肿瘤学。 11 (2009) 2–8。 <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-082>。
- [22] TA Ahles, Y. Li, BC McDonald, GN Schwartz, PA Kaufman, GJ Tsongalis, JH Moore, AJ Saykin, 与乳腺癌辅助治疗相关的认知变化的纵向评估: APOE 和吸烟的影响, Psychooncology。 23 (2014) 1382–1390。 <https://doi.org/10.1002/pon.3545>。
- [23] CJ Tan, SWT Lim, YL Toh, T. Ng, A. Yeo, M. Shwe, KM Foo, P. Chu, A. Jain, S.-L. Koo, RA Dent, RCH Ng, YS Yap, EH Lim, KW-J. Loh, WY Chay, GE Lee, TJY Tan, SY Beh, M. Wong, JJ Chan, CC Khor, HK Ho, A. Chan, BDNF Val66Met 多态性与接受化疗患者认知障碍之间关联的复制和荟萃分析, 摩尔。神经生物学。 56 (2019) 4741–4750。 <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1410-4>。
- [24] K.-A. Nave, 髓鞘形成和长轴突的营养支持, Nat Rev Neurosci。 11 (2010) 275–283。 <https://doi.org/10.1038/nrn2797>。
- [25] K.-A. Nave, 神经胶质细胞对轴突完整性的髓鞘形成和支持, Nature。 468 (2010) 244–252。 <https://doi.org/10.1038/nature09614>。
- [26] K.-A. Nave, HB Werner, 神经系统的髓鞘形成: 机制和功能, Annu Rev Cell Dev Biol。 30 (2014) 503–533。 <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio.100913-013101>。

- [27] P. Yakovlev, A. Lecours, 大脑区域成熟的骨髓发生周期, 载于: 早期生命中大脑的区域发育, Minkowski, A., 牛津: 布莱克威尔, 1967 年: 第 3-70 页。
- [28] FM Benes, 青春期晚期皮质海马中继的髓鞘形成, *Schizophr Bull.* 15 (1989) 585–593. <https://doi.org/10.1093/schbul/15.4.585>.
- [29] C. Lebel, M. Gee, R. Camicioli, M. Wieler, W. Martin, C. Beaulieu, 生命周期内白质束演化的扩散张量成像, *Neuroimage*. 60 (2012) 340–352. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.094>.
- [30] RA Hill, AM Li, J. Grutzendler, 哺乳动物大脑中的终生皮质髓鞘可塑性和年龄相关退化, *Nat. 神经科学*. 21 (2018) 683–695. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0120-6>.
- [31] MRL Dawson, A. Polito, JM Levine, R. Reynolds, 表达 NG2 的神经胶质祖细胞: 成年大鼠 CNS 中大量且广泛分布的循环细胞群, *Mol. 细胞. 神经科学*. 24 (2003) 476–488. [https://doi.org/10.1016/s1044-7431\(03\)00210-0](https://doi.org/10.1016/s1044-7431(03)00210-0).
- [32] MS Windrem, MC Nunes, WK Rashbaum, TH Schwartz, RA Goodman, G. McKhann, NS Roy, SA Goldman, 胎儿和成人少突胶质细胞祖细胞分离髓鞘化先天性髓鞘发育不良的大脑, *自然医学*. 10 (2004) 93–97. <https://doi.org/10.1038/nm974>.
- [33] LE Rivers, KM Young, M. Rizzi, F. Jamen, K. Psachoulia, A. Wade, N. Kessaris, WD Richardson, PDGFRA/NG2 胶质细胞在成年小鼠中产生髓鞘少突胶质细胞和梨状投射神经元, *Nat. 神经科学*. 11 (2008) 1392–1401. <https://doi.org/10.1038/nn.2220>.
- [34] SH Kang, M. Fukaya, JK Yang, JD Rothstein, DE Bergles, NG2+ CNS 神经胶质祖细胞在出生后和神经变性后仍然致力于少突胶质细胞谱系, *神经元*. 68 (2010) 668–681. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.009>.
- [35] A. Othman, DM Frim, P. Polak, S. Vujcic, BGW Arnason, AI Boullerne, Olig1 是 Glia 在成熟和再生过程中在人少突胶质细胞中表达. 59 (2011) 914–926. <https://doi.org/10.1002/glia.21163>.
- [36] EG Hughes, SH Kang, M. Fukaya, DE Bergles, 少突胶质细胞祖细胞平衡生长与自我排斥以在成人脑中实现稳态, *Nat Neurosci*. 16 (2013) 668–676. <https://doi.org/10.1038/nn.3390>.
- [37] S. Schneider, A. Gruart, S. Grade, Y. Zhang, S. Kröger, F. Kirchhoff, G. Eichele, JM Delgado García, L. Dimou, 新生成的少突胶质细胞减少会导致运动功能障碍和髓鞘结构改变, 而这可以通过移植细胞 Glia 来挽救. 64 (2016) 2201–2218. <https://doi.org/10.1002/glia.23055>.
- [38] MSY Yeung, S. Zdunek, O. Bergmann, S. Bernard, M. Salehpour, K. Alkass, S. Perl, J. Tisdale, G. Possnert, L. Brundin, H. Druid, J. Frisén, 人脑中少突胶质细胞生成和髓鞘形成的动力学, *细胞*. 159 (2014) 766–774. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.011>.
- [39] K. Perlman, CP Couturier, M. Yaqubi, A. Tanti, Q.-L. Cui, F. Pernin, JA 斯特拉顿, J. Ragoussis, L. Healy, K. Petrecca, R. Dudley, M. Srour, JA Hall, TE Kennedy, N. Mechawar, JP Antel, 单细胞 RNA 测序揭示的人脑少突胶质细胞祖细胞的发育轨迹, *Glia*. 68 (2020) 1291–1303. <https://doi.org/10.1002/glia.23777>.

- [40] SS Rosenberg, EE Kelland, E. Tokar, ARDL Torre, JR Chan, 几何和微环境的空间限制诱导少突胶质细胞分化, PNAS. 105 (2008) 14662–14667. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805640105>.
- [41] SR Mayoral, A. Etxeberria, Y.-AA Shen, JR Chan, 视神经中 CNS 髓鞘形成的启动取决于轴突口径, Cell Reports. 25 (2018) 544–550.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.09.052>.
- [42] GV Michailov, MW Sereda, BG Brinkmann, TM Fischer, B. Haug, C. Birchmeier, L. 角色, C. Lai, MH Schwab, K.-A. Nave, Axonal Neuregulin-1 调节髓鞘厚度, 科学. 304 (2004) 700–703.
- [43] ME Bechler, L. Byrne, C. French-Constant, CNS 髓鞘长度是少突胶质细胞的固有特性, Current Biology. 25 (2015) 2411–2416. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.07.056>.
- [44] S. Mensch, M. Baraban, R. Almeida, T. Czopka, J. Ausborn, A. El Manira, DA Lyons, 突触小泡释放调节体内个体少突胶质细胞形成的髓鞘数量, Nat Neurosci. 18 (2015) 628–630. <https://doi.org/10.1038/nn.3991>.
- [45] JH Hines, AM Ravanelli, R. Schwandt, EK Scott, B. Appel, 神经元活动偏向轴突选择体内髓鞘形成, Nature Neuroscience. 18 (2015) 683–689. <https://doi.org/10.1038/nn.3992>.
- [46] J. Scholz, MC Klein, TEJ Behrens, H. Johansen-Berg, 训练诱导白质结构的变化, 自然神经科学. 12 (2009) 1370–1371. <https://doi.org/10.1038/nn.2412>.
- [47] IA McKenzie, D. Ohayon, H. Li, JP de Faria, B. Emery, K. Tohyama, WD 理查森, 运动技能学习需要活跃的中枢髓鞘形成, 科学. 346 (2014) 318–322. <https://doi.org/10.1126/science.1254960>.
- [48] L. Xiao, D. Ohayon, IA McKenzie, A. Sinclair-Wilson, JL Wright, AD Fudge, B. Emery, H. Li, WD Richardson, 运动技能学习的早期阶段需要快速生产新的少突胶质细胞, Nature Neuroscience. 19 (2016) 1210–1217. <https://doi.org/10.1038/nn.4351>.
- [49] C. Sampaio-Baptista, AA Khrapitchev, S. Foxley, T. Schlagheck, J. Scholz, S. Jbabdi, GC DeLuca, KL Miller, A. Taylor, N. Thomas, J. Kleim, NR Sibson, D. Bannerman, H. Johansen-Berg, 运动技能学习引起白质微观结构和髓鞘形成的变化, J Neurosci. 33 (2013) 19499–19503. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3048-13.2013>.
- [50] EM Gibson, D. Purger, CW Mount, AK Goldstein, GL Lin, LS Wood, I. Inema, SE Miller, G. Bieri, JB Zuchero, BA Barres, PJ Woo, H. Vogel, M. Monje, 神经元活动促进哺乳动物大脑中的少突和适应性髓鞘形成, 科学. 344 (2014) 1252304. <https://doi.org/10.1126/science.1252304>.
- [51] PE Steadman, F. Xia, M. Ahmed, AJ Mocle, ARA Penning, AC Geraghty, HW Steenland, M. Monje, SA Josselyn, PW Frankland, 少突细胞发生的破坏会损害成年小鼠的记忆巩固, 神经元. 105 (2020) 150–164.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.10.013>.
- [52] S. Pan, SR Mayoral, HS Choi, JR Chan, MA Kheirbek, 远距离恐惧记忆的保存需要新的髓鞘形成, Nat Neurosci. 23 (2020) 487–499. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0582-1>.

- [53] M. Hasan, MS Kanna, W. Jun, AS Ramkrishnan, Z. Iqbal, Y. Lee, Y. Li, 通过髓鞘形成的模式样学习和记忆巩固, *FASEB J.* 33 (2019) 11758–11775. <https://doi.org/10.1096/fj.201900910R>.
- [54] S. Mitew, I. Gobius, LR Fenlon, SJ McDougall, D. Hawkes, YL Xing, H. Bujalka, AL Gundlach, LJ Richards, TJ Kilpatrick, TD Merson, B. Emery, 神经元活动的药物遗传学刺激以轴突特异性方式增加髓鞘形成, *Nat Commun.* 9 (2018) 306. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02719-2>.
- [55] KM Murphy, SJ Mancini, KV Clayworth, K. Arbabi, S. Beshara, 体验成人视觉和体感皮层中髓鞘碱性蛋白表达的依赖性变化, 前面. 细胞. 神经科学. 14 (2020). <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00056>.
- [56] SM Yang, K. Michel, V. Jokhi, E. Nedivi, P. Arlotta, 神经元类特异性反应控制新皮质中的适应性髓鞘重塑, 科学. 370 (2020) eabd2109. <https://doi.org/10.1126/science.abd2109>.
- [57] M. Makinodan, KM Rosen, S. Ito, G. Corfas, 社会体验的关键时期依赖性少突胶质细胞成熟和髓鞘形成, 科学. 337 (2012) 1357–1360. <https://doi.org/10.1126/science.1220845>.
- [58] J. Liu, K. Dietz, JM DeLoyle, X. Pedre, D. Kelkar, J. Kaur, V. Vialou, MK Lobo, DM Dietz, EJ Nestler, J. Dupree, P. Casaccia, 社交孤立小鼠前额叶皮质成年髓鞘形成受损, *Nature Neuroscience.* 15 (2012) 1621–1623. <https://doi.org/10.1038/nn.3263>.
- [59] DS Tuch, DH Salat, JJ Wisco, AK Zaleta, ND Hevelone, HD Rosas, Choice 反应时间性能与支持视觉空间注意力的白质通路中的扩散各向异性相关, *Proc Natl Acad Sci US A.* 102 (2005) 12212–12217. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407259102>.
- [60] H. Johansen-Berg, V. Della-Maggiore, TEJ Behrens, SM Smith, T. Paus, 胼胝体中白质的完整性与双手协调技能相关, *Neuroimage.* 36 增刊 2 (2007) T16–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.041>.
- [61] SL Bengtsson, Z. Nagy, S. Skare, L. Forsman, H. Forssberg, F. Ullén, 《广泛的钢琴练习对白质发育具有区域特异性影响》, *Nat Neurosci.* 8 (2005) 1148–1150. <https://doi.org/10.1038/nn1516>.
- [62] Y. Han, H. Yang, Y.-T. Lv, C.-Z. Zhu, Y. He, H.-H. 唐, Q.-Y. 龚, Y.-J. 罗, Y.-F. Zang, Q. Dong, 钢琴家大脑中的灰质密度和白质完整性: 一项结合结构和扩散张量的 MRI 研究, *神经科学快报.* 459 (2009) 3–6. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.07.056>.
- [63] S. Bells, J. Lefebvre, SA Prescott, C. Dockstader, E. Bouffet, J. Skocic, S. Laughlin, DJ Mabbott, 白质微观结构的变化通过破坏神经集合的同步能力影响认知, *J. Neurosci.* 37 (2017) 8227–8238. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0560-17.2017>.
- [64] CM Filley, RD Fields, 白质和认知: 建立联系, *J Neurophysiol.* 116 (2016) 2093–2104. <https://doi.org/10.1152/jn.00221.2016>.
- [65] BA Barres, MC Raff, 少突胶质前体细胞的增殖取决于轴突的电活动, *自然.* 361 (1993) 258–260. <https://doi.org/10.1038/361258a0>.

- [66] C. Demerens, B. Stankoff, M. Logak, P. Anglade, B. Allinquant, F. Couraud, B. Zalc, C. Lubetzki,通过电活动诱导中枢神经系统髓鞘形成,Proc.国家院.科学.美国 93 (1996) 9887–9892. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.18.9887>.
- [67] I. Lundgaard, A. Luzhynskaya, JH Stockley, Z. Wang, KA Evans, M. Swire, K. Volbracht, HOB Gautier, RJM Franklin, C. French-Constant, D. Attwell, RT Káradóttir, Neuregulin 和 BDNF 诱导少突胶质细胞转变为 NMDA 受体依赖性髓鞘形成, PLOS Biology. 11 (2013) e1001743. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001743>.
- [68] M. Swire, Y. Kotelevtsev, DJ Webb, DA Lyons, C. French-Constant, 内皮素信号介导中枢神经系统中依赖于经验的髓鞘形成, Elife. 8 (2019). <https://doi.org/10.7554/eLife.49493>.
- [69] T. Horie, K. Ono, H. Nishi, K. Nagao, M. Kinoshita, S. Watanabe, Y. Kuwabara, Y. Nakashima, R. Takanabe-Mori, E. Nishi, K. Hasegawa, T. Kita, T. Kimura, 急性阿霉素心脏毒性与 miR-146a 诱导的神经调节蛋白-ErbB 通路抑制有关, Cardiovasc. 87 (2010) 656–664. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq148>.
- [70] A. Alacacioglu, L. Kebapcilar, I. Sari, Z. Gokgoz, O. Tarhan, I. Somali, A. Yuksel, G. Bozkaya, G. Sop, 基于紫杉烷的辅助化疗降低了乳腺癌患者的内皮素-1 和对称二甲基精氨酸水平, J BUON. 15 (2010) 572–576.
- [71] D. Liao, Y. Guo, D. Xiang, R. Dang, P. Xu, H. Cai, L. Cao, P. Jiang, 给药后大鼠海马神经调节蛋白-1/ErbB 信号通路失调阿霉素, Drug Devel Ther. 12 (2018) 231–239. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S151511>.
- [72] C. Lebel, S. Deoni, 大脑白质微观结构的发展, Neuroimage. 182 (2018) 207–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.12.097>.
- [73] YT Cheung, ND Sabin, WE Reddick, D. Bhojwani, W. Liu, TM Brinkman, JO 玻璃, SN Hwang, D. Srivastava, C.-H. Pui, LL Robison, MM Hudson, KR Krull, 接受化疗的儿童急性淋巴细胞白血病幸存者的白质脑病和长期神经行为、神经认知和脑成像结果:纵向分析, Lancet Haematol. 3 (2016) e456–e466. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30110-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30110-7).
- [74] S. Deprez, F. Amant, R. Yigit, K. Porke, J. Verhoeven, J. Van den Stock, A. Smeets, M.- R. Christiaens, A. Leemans, W. Van Hecke, J. Vandenbergh, M. Vandenbulcke, S. Sunaert, 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, Hum Brain Mapp. 32 (2011) 480–493. <https://doi.org/10.1002/hbm.21033>.
- [75] S. Menning, MB de Ruiter, DJ Veltman, W. Boogerd, HSA Oldenburg, L. Reneman, SB Schagen, 乳腺癌全身治疗后脑白质完整性的变化:一项前瞻性纵向研究, 脑成像行为. 12 (2018) 324–334. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9695-x>.
- [76] BT Chen, N. Ye, CW Wong, SK Patel, T. Jin, C.-L. Sun, RC Rockne, H. Kim, JC Root, AJ Saykin, TA Ahles, AI Holodny, N. Prakash, J. Mortimer, MS Sedrak, J. Waisman, Y. Yuan, D. Li, J. Vazquez, V. Katheria, W. Dale, 化疗对

- 老化的白质微观结构:纵向扩散张量成像研究, *J Geriatr Oncol*. 11 (2020) 290–296. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2019.09.016>.
- [77] MB de Ruiter, L. Reneman, W. Boogerd, DJ Veltman, M. Caan, G. Douaud, C. Lavini, SC Linn, E. Boven, FSAM van Dam, SB Schagen, 高剂量的晚期效应乳腺癌幸存者白质和灰质的辅助化疗:多模态磁共振成像的聚合结果, *Hum Brain Mapp*. 33 (2011) 2971–2983. <https://doi.org/10.1002/hbm.21422>.
- [78] MM Stouten-Kemperman, MB de Ruiter, V. Koppelmans, W. Boogerd, L. Reneman, SB Schagen, 治疗后 ≥ 10 年的乳腺癌幸存者的神经毒性取决于治疗类型、脑成像和行为. 9 (2015) 275–284. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9305-0>.
- [79] EJ Aukema, MWA Caan, N. Oudhuis, CBLM Majoie, FM Vos, L. Reneman, BF 最后, MA Grootenhuys, AYN Schouten-van Meeteren, 白质分数各向异性与幼儿癌症幸存者的处理速度和运动速度相关, *Int. J. 辐射. Oncol. 生物学. 物理*. 74 (2009) 837–843. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.060>.
- [80] PMK de Blank, JI Berman, MJ Fisher, 全身化疗和白质完整性与 1 型神经纤维瘤病患儿的认知相关, 小儿血液和癌症. 63 (2016) 818–824. <https://doi.org/10.1002/pbc.25896>.
- [81] C. Sleurs, J. Lemiere, D. Christiaens, T. Billiet, R. Peeters, S. Sunaert, A. Uyttebroeck, S. Deprez, 儿童骨和软组织肉瘤幸存者脑白质微观结构的高级 MR 扩散成像和化疗相关变化? , *Hum Brain Mapp*. 39 (2018) 3375–3387. <https://doi.org/10.1002/hbm.24082>.
- [82] EV Sullivan, T. Rohlfing, A. Pfefferbaum, 使用定量 DTI 纤维追踪对正常成人老化大脑中胼胝体微观结构的纵向研究, *Dev Neuropsychol*. 35 (2010) 233–256. <https://doi.org/10.1080/87565641003689556>.
- [83] BJ Nieman, AE de Guzman, LM Gazdzinski, JP Lerch, MM Chakravarty, J. Pipitone, D. Strother, C. Fryer, E. Bouffet, S. Laughlin, N. Laperriere, L. Riggs, J. Skocic, DJ Mabbott, 儿童和小鼠颅内放疗后的白质和灰质异常, *Int J Radiat Oncol 生物物理学*. 93 (2015) 882–891. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.07.2293>.
- [84] M. Partanen, E. Bouffet, S. Laughlin, D. Strother, J. Hukin, J. Skocic, K. Szulc-Lerch, DJ Mabbott, 白质的早期变化预测接受后颅窝肿瘤治疗的儿童的智力结果, *NeuroImage: 临床*. 20 (2018) 697–704. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.09.005>.
- [85] C. Pierpaoli, PJ Basser, 扩散各向异性的定量评估, *Magn Reson Med*. 36 (1996) 893–906. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910360612>.
- [86] S.-K. 宋, S.-W. 太阳, W.-K. Ju, S.-J. Lin, AH Cross, AH Neufeld, 扩散张量成像检测和区分视网膜缺血后小鼠视神经的轴突和髓鞘变性, *Neuroimage*. 20 (2003) 1714–1722. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.07.005>.
- [87] S.-K. 宋, S.-W. 太阳, MJ Ramsbottom, C. Chang, J. Russell, AH Cross, 通过 MRI 显示髓鞘发育不良表现为水的径向 (但轴向) 扩散增加, *Neuroimage*. 17 (2002) 1429–1436. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1267>.
- [88] CK Tamnes, DR Roalf, A.-L. Goddings, C. Lebel, 儿童和青春期白质微观结构发育的扩散 MRI: 方法、挑战和

- 进展, *Dev Cogn Neurosci*. 33 (2018) 161–175. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.12.002>.
- [89] L. Zou, L. Su, J. Xu, L. Xiang, L. Wang, Z. Zhai, S. Zheng, 化疗治疗急性淋巴细胞白血病幸存者的脑结构改变: 基于体素的形态计量学和扩散张量成像研究, *大脑研究*. 1658 (2017) 68–72. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.01.017>.
- [90] SJ Darling, C. De Luca, V. Anderson, M. McCarthy, S. Hearps, ML Seal, 完成小儿急性淋巴细胞白血病纯化化疗治疗后的白质显微结构和信息处理, *Dev Neuropsychol*. 43 (2018) 385–402. <https://doi.org/10.1080/87565641.2018.1473401>.
- [91] E. van der Plas, TL Spencer Noakes, DT Butcher, R. Weksberg, L. Galin-Corini, EA Wanstall, P. Te, L. Hopf, S. Guger, BJ Spiegler, J. Hitzler, RJ Schachar, S. Ito, BJ Nieman, 儿童和青少年白血病幸存者的定量 MRI 结果: 灰质和白质全球改变的证据, *Neuroimage Clin*. 28 (2020) 102428. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102428>.
- [92] SR Cohen, BR Brooks, RM Herndon, GM McKhann, 主动脱髓鞘的诊断指标: 脑脊液中的髓鞘碱性蛋白, *Ann. 神经元*. 8 (1980) 25–31. <https://doi.org/10.1002/ana.410080104>.
- [93] C. Berlin, K. Lange, HC Lekaye, K. Hopland, S. Phillips, J. Piao, V. Tabar, 甲氨蝶呤诱导的认知障碍的长期临床相关啮齿动物模型, *神经肿瘤学*. (2020). <https://doi.org/10.1093/neuoc/noaa086>.
- [94] EM Gibson, M. Monje, 癌症治疗相关认知障碍中的小胶质细胞, *Trends Neurosci*. 44 (2021) 441–451. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.02.003>.
- [95] R. Seigers, J. Timmermans, HJ van der Horn, EFJ de Vries, RA Dierckx, L. Visser, SB Schagen, FSAM van Dam, JM Koolhaas, B. Buwalda, 甲氨蝶呤降低海马血管密度并激活小胶质细胞在大鼠中, 但不会提高中枢细胞因子的释放, *行为脑研究*. 207 (2010) 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.10.009>.
- [96] L.-A. Christie, MM Acharya, VK Parihar, A. Nguyen, V. Martirosian, CL Limoli, 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 (2012) 1954–1965. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2000>.
- [97] A. Williams, G. Piaton, C. Lubetzki, 星形胶质细胞 多发性硬化症中的朋友还是敌人? *神经胶质细胞*. 55 (2007) 1300–1312. <https://doi.org/10.1002/glia.20546>.
- [98] NN Zamora, VT Cheli, DAS González, R. Wan, PM Paez, 脱髓鞘过程中星形胶质细胞中电压门控钙通道的缺失可减少小鼠的脑炎症并促进髓磷脂再生, *J. Neurosci*. 40 (2020) 3332–3347. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1644-19.2020>.
- [99] SA Liddel, KA Guttenplan, LE Clarke, FC Bennett, CJ Bohlen, L. Schirmer, ML Bennett, AE Münch, W.-S. Chung, TC Peterson, DK Wilton, A. Frouin, BA Napier, N. Panicker, M. Kumar, MS Buckwalter, DH Rowitch, VL Dawson, TM Dawson, B. Stevens, BA Barres, 神经毒性反应性星形胶质细胞由活化的小胶质细胞诱导, *Nature*. 541 (2017) 481–487. <https://doi.org/10.1038/nature21029>.
- [100] Y. Zhang, C. Taveggia, C. Melendez-Vasquez, S. Einheber, CS Raine, JL Salzer, CF Brosnan, GR John, 白细胞介素 11 增强少突胶质细胞的存活和成熟,

- 和髓磷脂形成, *J. Neurosci.* 26 (2006) 12174–12185。 <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2289-06.2006>。
- [101] JR Patel, JL Williams, MM Muccigrosso, L. Liu, T. Sun, JB Rubin, RS Klein, 星形胶质细胞 TNFR2 是 CXCL12 介导的成人 CNS 少突胶质细胞祖细胞增殖和分化调节所必需的, *Acta Neuropathol.* 124 (2012) 847–860。 <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1034-0>。
- [102] G. Ponath, S. Ramanan, M. Mubarak, W. Housley, S. Lee, FR Sahinkaya, A. Vortmeyer, CS Raine, D. Pitt, 髓鞘损伤后星形胶质细胞的髓鞘吞噬作用促进病变病理学, *大脑*. 140 (2017) 399–413。 <https://doi.org/10.1093/brain/aww298>。
- [103] ACA Chiang, AV Seua, P. Singhmar, LD Arroyo, R. Mahalingam, J. Hu, A. Kavelaars, CJ Heijnen, Bexarotene 使化疗引起的髓鞘分解正常化并逆转小鼠的认知和感觉运动缺陷, *Acta Neuropathol Commun.* 8 (2020) 。 <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01061-x>。
- [104] J. Dietrich, R. Han, Y. Yang, M. Mayer-Pröschel, M. Noble, 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 (2006) 22。 <https://doi.org/10.1186/jbiol50>。
- [105] P. Morell, RH Quarles, 髓磷脂的合成和代谢, 基础神经化学: 分子、细胞和医学方面。第 6 版。 (1999)。 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28068/> (2020 年 7 月 3 日访问)。
- [106] R. Surtees, J. Leonard, S. Austin, 脱髓鞘与缺乏症的关联
甲基转移途径先天性错误中的脑脊液 S-腺苷甲硫氨酸, *柳叶刀*. 338 (1991) 1550–1554。 [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92373-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92373-a)。
- [107] VJ Forster, FW van Delft, SF Baird, S. Mair, R. Skinner, C. Halsey, 药物相互作用可能是甲氨蝶呤神经毒性的重要危险因素, 特别是在小儿白血病患者中, *癌症化疗。药效学*. 78 (2016) 1093–1096。 <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3153-0>。
- [108] CC Hook, DW Kimmel, LK Kvols, BW Scheithauer, PA Forsyth, J. Rubin, CG Moertel, M. Rodriguez, 5-氟尿嘧啶和左旋咪唑的多灶性炎症性白质脑病, *Ann. 神经元*. 31 (1992) 262–267。 <https://doi.org/10.1002/ana.410310306>。
- [109] V.-C. 吴, J.-W. 黄, H.-C. 留置权, S.-T. Hsieh, H.-M. 刘, C.-C. 杨, Y.-H. 林, J.-J. 黄, K.-D. Wu, 左旋咪唑诱导的多灶性炎症性白质脑病: 31 例患者的临床特征、结果和治疗影响, *医学 (巴尔的摩)*. 85 (2006) 203–213。 <https://doi.org/10.1097/01.md.0000230250.95281.60>。
- [110] CL Murray, WJ Ford, KK Swenson, D. Heros, PW Sperduto, 多焦点
氟尿嘧啶和左旋咪唑治疗结肠癌后的炎症性白质脑病, *AJNR Am J Neuroradiol.* 18 (1997) 1591–1592。
- [111] B. Neumann, R. Baror, C. Zhao, M. Segel, S. Dietmann, KS Rawji, S. Foerster, CR McClain, K. Chalut, P. van Wijngaarden, RJM Franklin, 二甲双胍通过修复老化干细胞恢复中枢神经系统髓鞘再生能力, *Cell Stem Cell*. 25 (2019) 473–485.e8。 <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.08.015>。
- [112] J. Wang, D. Gallagher, LM DeVito, GI Cancino, D. Tsui, L. He, GM Keller, PW Frankland, DR Kaplan, FD Miller, 二甲双胍激活非典型 PKC-CBP 通路以促进神经发生并增强空间记忆形成, *Cell Stem Cell*. 11 (2012) 23–35。 <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.03.016>。
- [113] P. Dadwal, N. Mahmud, L. Sinai, A. Azimi, M. Fatt, FE Wondisford, FD Miller, CM Morshead, 使用二甲双胍激活内源性神经前体细胞导致

- 儿童脑损伤模型中的神经修复和功能恢复,干细胞报告。 5 (2015) 166–173。 <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2015.06.011>。
- [114] Z. Ou, X. Kong, X. Sun, X. He, L. Zhang, Z. Gong, J. Huang, B. Xu, D. Long, J. Li, Q. Li, L. Xu, A. Xuan, 二甲双胍治疗可预防 APP/PS1 小鼠的淀粉样斑块沉积和记忆障碍, *Brain Behav Immun*. 69 (2018) 351–363。 <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.12.009>。
- [115] RM Ruddy, KV Adams, CM Morshead, 二甲双胍对神经前体细胞的年龄和性别依赖性影响以及新生儿中风模型中的认知恢复, *Sci Adv*. 5 (2019) eaax1912。 <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax1912>。
- [116] R. Ayoub, RM Ruddy, E. Cox, A. Oyefiade, D. Derkach, S. Laughlin, B. Ades-aron, Z. Shirzadi, E. Fieremans, BJ Macintosh, CB de Medeiros, J. Skocic, E. Bouffet, FD Miller, CM Morshead, DJ Mabbott, 在使用二甲双胍的临床试验中评估小儿脑肿瘤幸存者的认知和神经恢复, *Nat Med*. 26 (2020) 1285–1294。 <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0985-2>。
- [117] L. Riggs, J. Piscione, S. Laughlin, T. Cunningham, BW Timmons, KS Courneya, U. Bartels, J. Skocic, C. de Medeiros, F. Liu, N. Persadie, K. Scheinmann, N. Scantlebury, KU Szulc, E. Bouffet, DJ Mabbott, 小儿脑肿瘤受限样本神经恢复的运动训练幸存者:一项有训练与无训练交叉的对照临床试验, *Neuro Oncol*. 19 (2017) 440–450。 <https://doi.org/10.1093/neuoc/now177>。
- [118] FJ Najm, M. Madhavan, A. Zaremba, E. Shick, RT Karl, DC Factor, TE Miller, ZS Nevin, C. Kantor, A. Sargent, KL Quick, DM Schlatzer, H. Tang, R. Papoian, KR Brimacombe, M. Shen, MB Boxer, A. Jadhav, AP Robinson, JR Podojil, SD Miller, RH Miller, PJ Tesar, 基于药物的内源性干细胞调节促进体内功能性髓鞘再生, *Nature*. 522 (2015) 216–220。 <https://doi.org/10.1038/nature14335>。
- [119] VA Deshmukh, V. Tardif, CA Lyssiotis, CC Green, B. Kerman, HJ Kim, K. Padmanabhan, JG Swoboda, I. Ahmad, T. Kondo, FH Gage, AN Theofilopoulos, BR Lawson, PG Schultz, LL Lairson, 治疗多发性硬化症的再生方法, *Nature*. 502 (2013) 327–332。 <https://doi.org/10.1038/nature12647>。
- [120] O. Cerles, TC Gonçalves, S. Chouzenoux, E. Benoit, A. Schmitt, NE Bennett Saidu, N. Kavian, C. Chéreau, C. Gobeaux, B. Weill, R. Coriat, C. Nicco, F. Batteux, 苯托品对铂诱导的周围神经病变和肿瘤生长的预防作用, *Acta Neuropathol Commun*. 7 (2019) 9。 <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0657-y>。
- [121] GS Chiu, N. Boukelmoune, ACA Chiang, B. Peng, V. Rao, C. Kingsley, H.-L. 刘, A. Kavelaars, SR Kesler, CJ Heijnen, 鼻腔给药间充质干细胞可恢复顺铂诱导的小鼠认知障碍和脑损伤, *Oncotarget*. 9 (2018) 35581–35597。 <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26272>。
- [122] JF Alexander, AV Seua, LD Arroyo, PR Ray, A. Wangzhou, L. Heiß-Lückemann, M. Schedlowski, TJ Price, A. Kavelaars, CJ Heijnen, 鼻腔给药线粒体可逆转化疗引起的认知缺陷, *Theranostics*. 11 (2021) 3109–3130。 <https://doi.org/10.7150/thno.53474>。
- [123] JS Wefel, R. Lenzi, R. Theriault, AU Buzdar, S. Cruickshank, CA Meyers, 乳腺癌中的“化疗脑”? :序言, 癌症。 101 (2004) 466–475。 <https://doi.org/10.1002/cncr.20393>。

- [124] A. Fernández-Castañeda, P. Lu, AC Geraghty, E. Song, M.-H.李, J. 伍德, B. Yalçın, KR Taylor, S. Dutton, L. Acosta-Alvarez, L. Ni, D. Contreras-Esquivel, JR Gehlhausen, J. Klein, C. Lucas, T. Mao, J. Silva, MA Peña-Hernández, A. Tabachnikova, T. 高桥, L. Tabacof, J. Tosto-Mancuso, E. Breyman, A. Kontorovich, D. McCarthy, M. Quezado, M. Hefti, D. Perl, R. Folkerth, D. Putrino, A. Nath, A. Iwasaki, M. Monje, 轻度呼吸道 SARS-CoV-2 感染可导致多谱系细胞失调和髓鞘丢失大脑, (2022) 2022.01.07.475453. <https://doi.org/10.1101/2022.01.07.475453>.

亮点:髓鞘形

成是一个贯穿一生的动态过程,髓鞘的这种可塑性有助于认知功能

- 多种方法可检测化疗后患者的髓鞘功能障碍,其中可能的神经解剖学和年龄依赖模式
- 化疗后髓鞘形成细胞的细胞内在生物学和微环境相互作用均失调 · 在临床前研究中探索了几种治疗策略以克服化疗后髓鞘失调