

急性淋巴细胞白血病化疗相关认知功能损害的多模态 MRI 研究进展

魏珂, 高芷欣, 曹卫国

【摘要】 急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童和青少年中最常见的原发性恶性肿瘤之一。化学药物治疗使 ALL 患者治愈率明显提高,但化疗相关的认知功能损害(CICI)及其重要的神经系统病理生理机制非常复杂,尚未得到充分的认识。因此,本文拟对既往 ALL 患者 CICI 可能的病理生理机制和多模态 MRI 研究进行综述。

【关键词】 急性淋巴细胞白血病;化学治疗;认知功能损害;磁共振成像

【中图分类号】 R445.2;R733.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)04-0552-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.04.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童时期最常见的恶性肿瘤之一,好发年龄为 1~4 岁^[1],随着治疗方案的优化,其 5 年生存率已超过 90%^[1]。目前国内外均已采用单纯化疗方案进行治疗,为了防止中枢神经系统白血病的发生,还需进行化疗药物鞘内注射治疗^[2]。但单纯接受化疗的 ALL 患者有发生认知功能损害的风险,这种化疗所致的认知损害(chemotherapy induced cognitive impairment, CICI),又称为化疗脑(chemo-brain),可能是大剂量静脉或鞘内注射甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)及皮质类固醇等药物的神经毒性作用所致,患者可出现执行功能、注意力、处理速度、记忆和数学计算等认知功能的受损^[3-5]。但 CICI 目前尚无明确的确诊手段,主要通过各类认知量表对其认知功能进行评估,而多模态颅脑 MRI 检查能够提供脑结构、代谢和功能等信息,可能为 ALL 患者 CICI 相关机制和早期诊断提供依据。本文拟对既往 ALL 患者 CICI 可能的病理生理机制和多模态 MRI 研究进展进行综述。

CICI 相关病理生理机制

大脑发育是多因素参与的复杂过程^[6],ALL 患者发生 CICI 的潜在机制仍尚未完全明确,可能与炎症反应、氧化应激导致的活性氧含量增加、神经元兴奋性毒性和叶酸代谢途径紊乱等因素有关^[7-12]。

MTX 干预的幼年大鼠皮质中发现小胶质细胞活化被显著抑制且细胞增殖能力降低^[7],化疗药物所致的炎症反应可以直接损害神经元细胞^[13]。氧化应激被认为是认知衰退的一种机制,氧化还原途径失调会产生活性氧和细胞结构的氧化^[8],从而诱导产生 CICI。诸多抗肿瘤药物可通过肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)促进神经元细胞死亡^[9]。化疗药物可使血浆中产生使载脂蛋白 A1(apoA1)发生氧化的自由基,氧化后的 ApoA1 又促进 TNF- α 的合成,合成的 TNF- α 穿越血脑屏障(blood brain barrier, BBB)可造成细胞凋亡和神经元细胞死亡^[9]。氧化应激还与脑白质病的发生相关,与灰质(grey matter, GM)和白质(white matter, WM)萎缩导致的认知功能缺陷相关^[11]。神经元兴奋性毒性可导致神经元凋亡信号传导,导致谷氨酸(一种主要的兴奋性神经递质)受体过度激活,从而产生许多有害后果,包括钙缓冲功能损害、自由基产生和线粒体通透性受损等^[12],这些作用均可能导致 GM 密度改变,并且影响与之相关的脑网络结构。MTX 治疗的儿童癌症幸存者脑脊液中同型半胱氨酸、兴奋性神经递质和半胱氨酸亚磺酸水平增高^[14],而同型半胱氨酸作为一种谷氨酸能激动剂,可能引起上述神经元兴奋性毒性作用。叶酸代谢途径中,MTX 作为二氢叶酸还原酶抑制剂,在减少四氢叶酸生成的同时,还可导致脑脊液中同型半胱氨酸含量增加^[7],而作为一种谷氨酸能激动剂的同型半胱氨酸,可通过兴奋性毒性导致细胞凋亡、线粒体通透性受损等作用。所以化疗药物导致认知损害的机制并非独立进行,而是各种机制间相互影响、相互促进。处于发育中的儿童大脑直接暴露于这些毒性作用,可能会影响大脑发育中的一些重要过程,如髓鞘突触形成、神经发生和损伤、皮质厚度改变或神经网络形成等,

作者单位: 510006 广东广州,广东省中医院影像科(魏珂);518038 广东深圳,深圳市儿童医院放射科(高芷欣、曹卫国);110122 辽宁沈阳,中国医科大学深圳市儿童医院(高芷欣)

作者简介: 魏珂(1998-),女,四川德阳人,硕士研究生,住院医师,主要从事神经影像、儿科影像学工作。

通讯作者: 曹卫国, E-mail: weiguo.cao@126.com

基金项目: 深圳市医疗卫生三名工程项目(SZSM202011005);深圳市基础研究专项/自然科学基金面上项目(JCYJ20220530155607018)

继而进一步加重认知损害。

ALL 幸存者间的认知功能损害的异质性可能与遗传风险因素相关^[5]。与 MTX、皮质类固醇代谢有关的部分基因,如甲硫氨酸合成酶(MTR)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)、ATP 结合盒转运蛋白 C3(ABCC3)、丝氨酸羟甲基转移酶 1(SHMT1)和有机阳离子转运蛋白 1B1(SLCO1B1),认知相关的部分基因,如钙调蛋白样蛋白 5(CALML5)、钙离子通道 β 2 亚基(CACNB2)、原钙粘附蛋白 β 10 抗体(PCDHb10)和人酪氨酸蛋白激酶受体 A5(EphA5)等,与 ALL 幸存者不同的认知功能受损程度显著相关,如携带 SLCO1B1rs4149056 或 EphA5rs33932471 微小 C 等位基因的 ALL 患者发生中度~重度焦虑和抑郁的风险更高^[15],单胺氧化酶(T1460CA)和载脂蛋白 E4(Cys112Arg)与注意力缺陷有关^[16],并且一项针对 350 例 ALL 幸存者认知损害的研究中发现,那些拥有内皮型一氧化氮合酶(NOS3)、溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员 2A1(SLCO2A1)、儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)基因(一些氧化应激相关基因)的幸存者认知功能评分更低^[10],所以需要更加关注携带高危基因的 ALL 患者 CICI 的发生。

多模态 MRI 研究

1. 常规 MRI 检查

化疗对 ALL 患者的颅脑损害包括脑萎缩、脱髓鞘改变、可逆性后部脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)、静脉血栓和继发性肿瘤等。常规颅脑 MRI 检查中,ALL 患者最易发现的化疗相关损害为脑萎缩,但对脑萎缩的诊断和评估易受到诊断医师的主观因素的影响,且无法明确脑萎缩的具体部位。其次,ALL 患者化疗后可导致脱髓鞘改变,在一项大样本前瞻性研究中,约 1/5 的神经系统症状的 ALL 患者和所有存在神经系统症状(头痛、癫痫、中风、共济失调等)的 ALL 患者都存在脑白质病变^[17],在 T₂WI 或 FLAIR 序列上白质内可见异常高信号,尤其是大剂量使用 MTX 的患者^[18]。分析 ALL 患者的脑脊液,发现脱髓鞘和轴突损伤的脑脊液生物标志物与 5 年后脑白质病风险具有较高的相关性,故检测化疗后脑脊液生物标志物可能有助于早期识别 ALL 患者出现 CICI^[13]。第三,常规 MRI 检查还可发现 PRES,其典型表现为血管源性水肿,以双侧顶枕叶分布、皮质下白质受累为主^[19]。最后,少数 ALL 患者还可能并发静脉血栓和继发颅内其它肿瘤。但常规 MRI 只能观察化疗脑损害的信号改变和体积改变,无法早期发现细微的脑结构和功能的改变,因此常规 MRI 对 ALL 患者大脑损害的早期诊断还面临着重要

挑战。

2. 脑灰质形态及结构网络的 MRI 研究

多模态 MRI 可提供定量、微观、精准的脑微结构和神经网络信息,为阐明神经病变的病理生理机制提供新的研究方法和思路,可能为早期检测 ALL 患者出现 CICI 提供新的机遇。分析 ALL 成年幸存者的结构磁共振成像(structure MRI, sMRI)表现,发现大脑多个脑区的体积缩小,其中海马旁回、梭状回、额中回尾侧、额上回、扣带回和楔前叶的皮层厚度明显变薄^[20],尤其是额叶和海马区的体积改变^[21]。而非中枢神经系统癌症的儿童幸存者的纹状体和杏仁核体积缩小^[22]。皮层功能主要与皮层厚度和皮质激活度相关^[3],皮质厚度由皮质柱中的水平层决定,ALL 患者多个脑区的皮质厚度变薄,这可能提示该类幸存者的皮质柱水平层显著变薄。已知额叶和杏仁核发育较晚,在发育过程中脑组织的高代谢状态下可能对药物毒性作用更敏感,这可能是这些脑区更容易受累的原因之一;而且杏仁核的糖皮质激素受体密集表达,可能导致杏仁核对地塞米松(dexamethasone, DXM)的毒性作用更敏感^[22-23]。除了大脑解剖结构的改变,脑网络,即神经元或脑区间的连接,长期以来也是神经学研究的热点,能够分别从白质纤维束的连接、灰质结构的协同变化和不同脑区的激活等从代谢层面对大脑的解剖或功能网络进行研究,从而能更敏感、更有效地检测和评估 ALL 患者大脑组织连接强度改变情况。ALL 患者接受化疗时都表现出组级结构协方差网络中的区域连通性减低,并通过纵向研究发现化疗诱导细胞凋亡、细胞分裂减少和神经发生受损^[24]。对比 ALL 年轻幸存者与健康对照组,发现 ALL 幸存者皮层网络表现为分离减少(聚类系数 C_p 和局部效率 E_{loc} 降低),低连接主要见于双侧苍白球(PAL)网络,超连接主要见于额顶网络区域^[11]。分析基于灰质体积的结构协方差网络的拓扑改变,发现 ALL 组和对照组在不同密度范围内都表现出小世界拓扑结构,但 ALL 患者的高交互结节更少,颞区的节点度和节点介数减少,ALL 患者存在区域连通性降低,结构协方差的效率降低,这些改变可能与患者的记忆和执行功能受损相关^[25]。

3. 脑白质纤维束的 MRI 研究

基于 DTI 的研究发现 ALL 患者的额叶和左侧半卵圆中心的白质完整性降低^[26,27],DTI 和 T₁WI 测值法可评估儿童,甚至是早产儿的脑白质髓鞘化进程^[6]。大脑微结构可以提供功能偏侧化信息,如语言和视觉功能的左侧化,一项 DTI 研究发现治疗后 ALL 患者的偏侧化改变显著减低,即 ALL 患者轴突和髓鞘的不对称性显著减低,其中以前脑的髓鞘损伤最为明显,

而且年龄越小的患者损害越显著^[28]。ALL 患者达到完全缓解时,发现额叶和胼胝体膝部的各向异性分数(fractional anisotropy,FA)值降低,额叶的 ADC 值降低^[29]。而对比化疗 12 个月前、后 ALL 患者的 DTI 改变,发现内囊豆状核后部、上放射冠和后放射冠组成的投射纤维、丘脑后辐射、矢状层和上纵束组成的联合纤维及外囊组成的联合纤维的平均扩散系数(mean diffusivity,MD)和径向扩散系数(radial diffusivity,RD)降低^[30]。基于白质骨架的扩散统计分析(tract-based spatial statistics,TBSS)发现,ALL 患者的双侧下纵束、上纵束、胼胝体辐射线额部、丘脑前辐射、冠状前部辐射以及左侧矢状层的 FA 值降低,而右侧下纵束、右侧上纵束、右侧最外囊、右侧额枕下束、右侧前丘脑辐射和胼胝体体部的轴向扩散系数(axial diffusivity,AD)值降低^[31]。另外 ALL 患者多个脑区的 MD 值增高,包括胼胝体膝部和体部、双侧辐射前冠、下纵束、上纵束、内囊和额枕下束^[31]。

4. 脑代谢的 MRI 研究

MRS 能够在脑形态学改变前早期发现其生化代谢改变。一项基于 MRS 的研究发现,完全缓解期的 ALL 患者额叶 N-乙酰天冬氨酸与肌酸比值(NAA/Cr)降低 43.6%,而胆碱与肌酸比值(Cho/Cr)增高 22.2%,NAA/Cho 降低 54.8%;胼胝体膝部 NAA/Cr 降低 42%,Cho/Cr 增加 20.7%,NAA/Cho 降低 57.8%;内囊膝部 NAA/Cr 降低 47.7%,Cho/Cr 增加 52%,NAA/Cho 降低 64.5%^[29]。NAA 水平降低反映了神经元受损或功能异常,灰质 NAA 水平降低反映神经元丢失和/或活性和代谢状态降低,白质 NAA 水平降低反应轴索损伤。这项研究的结果提示在完全缓解期的 ALL 患者可能存在神经元减少或脱髓鞘变化,而 Cho 代谢主要提示磷脂的代谢^[32],Cho 峰值增加可能表明 ALL 患者的大脑存在脱髓鞘变化和胶质细胞增生。

5. 基于血氧水平依赖的功能 MRI 研究

基于血氧水平依赖的 fMRI(bold-fMRI)发现,儿童癌症幸存者执行工作记忆任务时,错误和无反应次数更多,而后扣带回正确反应时代谢水平较对照组显著减低,错误反应时角回和无反应试验时顶上小叶的血氧代谢水平均增高^[33]。通过静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging,rs-fMRI)研究表明,ALL 年轻幸存者的双侧舌回、扣带回、海马回和右侧距状裂的近远程功能连接密度(functional connectivity density,FCD)均减低,远程 FCD 降低的脑区与小脑后叶间的功能连接(functional connectivity,FC)增强,而与枕中回、楔回和舌回之间的 FC 降低^[34],默认模式网络和颞下回之间 FC 也降

低^[27]。对比无执行功能障碍的 ALL 幸存者,存在执行功能障碍的 ALL 幸存者具有更差的结构功能连接整体效率(一种用于衡量信息交换和网络整合的指标),并在感觉运动、视听觉加工区域表现出高连接性,在感觉运动、执行力、注意力和显著及默认模式网络中表现出低分离性;而与低危险组患者比较,中危险组和高危险组以及接受多次 MTX 鞘内注射的患者的脑功能网络的效率最低^[35]。

一些研究者提出,ALL 幸存者可能存在某些神经补偿或重组^[11],如中央沟盖(rolandic operculum,ROL)是由多种细胞构成并存在广泛连接的脑区,涉及许多复杂的功能,如感觉、运动、自主神经、认知和语言处理^[36],而 Developmental Screen Test(DST)评分显示 ALL 幸存者右侧 ROL 具有较高的中心性和效率^[11],其中 ALL 幸存者的右侧枕上回和左侧枕中回的结节中心性和结节效率与停药时间相关,这可能提示随着时间延长,这类人群的脑组织代偿能力逐渐增加^[11]。对比较低糖皮质激素受体的对照组,较高糖皮质激素受体密度的 ALL 幸存者的双侧小脑-丘脑-皮质网络的平均总体效率有所增加,存在执行功能障碍的 ALL 幸存者双侧小脑-丘脑-皮质网络的整体效率更高,这一发现同样说明 ALL 幸存者可能存在某种代偿机制,尽管部分 ALL 幸存者该网络通路呈现出完全断开的状态^[37]。

认知功能改变

人类大脑在 2 岁以前处于快速发育阶段,2 岁后脑发育减慢并一直持续到成年阶段,大脑在发育的关键阶段暴露于各类化疗药物,可能对神经认知造成损害,这种损害作用甚至可以持续到成年阶段^[38],ALL 成年幸存者不同程度的认知损害^[26],称作认知迟发效应^[8],提高 ALL 幸存者的后期生活质量已逐渐引起社会重视。尽管不同研究对于 ALL 幸存者的总智力是否受损还存在争议^[5,21,24,39,40],但其在高级认知能力的受损已被证实^[41],如执行功能^[37]、工作记忆^[23]、知觉推理、注意力^[39]、记忆^[39]、算术^[41]、处理速度^[37]、精细运动速度^[42]、言语智商和操作智商^[40]的表现明显低于对照组^[3-4,23,37,39-42],尤其是中危险组、高危险组患者和确诊时年龄较小和大剂量 MTX 冲击治疗的患者以及家庭经济较差的患者^[42-45]。其中 ALL 长期幸存者中-重度抑郁或中-重度焦虑的发生率分别达 11%和 10%^[15]。治疗结束后,ALL 幸存者们的注意力损害可部分改善^[4],认知损害可能是由于 GM 萎缩或 WM 脱髓鞘的直接神经毒性效应所致^[24],尤其是那些化疗期间出现急性脑白质病的患者,因为化疗药物可能破坏 WM 纤维的完整性^[26]。其中加工速度与皮层、尾

状核和丘脑相关,执行功能与大脑总体积、小脑体积^[37]、皮质、尾状核和丘脑相关,尤其是额叶皮质^[21],而额叶与执行功能密切相关,这或许解释了 ALL 幸存者常出现执行功能受损的原因。

大剂量 MTX 暴露和伴随的高浓度同型半胱氨酸与 ALL 幸存者执行功能评分低、高功能 MRI 活动和额叶较厚皮层及额叶白质微结构受损相关^[3],ALL 幸存者注意力和执行功能的 rs-fMRI 激活还与血清中 MTX 暴露和确诊年龄有关^[46]。DXM 暴露与 ALL 成年幸存者的注意力和执行功能受损相关^[38],与更薄的右侧前扣带回皮质和额叶白质微结构的 DTI 参数相关^[3]。泼尼松和 DXM 对认知的影响仍在探索中,相比于泼尼松,DXM 增加了中枢神经系统的通透性^[47],在新生大鼠模型中发现,对比同等剂量的 DXM 和氢化可的松,DXM 更易干扰体重和脑重量的增加,更易损害学习和记忆能力^[48],并且在 fMRI 研究中发现 DXM 与一些神经网络相关^[37]。ALL 幸存者 CICI 可能存在性别差异,研究发现 ALL 男性幸存者记忆受损与鞘内 MTX 累积剂量和 DXM 暴露有关^[49],而 ALL 女性幸存者的鞘内治疗次数增加和 DXM 暴露剂量与小脑体积减少和较差的 Rey-Osterrieth 复杂图形测试结果相关^[37]。而且女性患者的情绪调节和记忆力似乎更易遭受损害^[49],而重度抑郁症患者中存在性别特异性灰质体积改变^[50],而男性患者在适应技能领域受损更明显^[43]。

局限性和展望

针对 ALL 幸存者的研究有一个共同的局限性是患病和治疗时间与评估认知和功能成像的间隔时间过长,所以脑结构改变和认知功能损害无法除外疾病本身的影响,也无法排除结束治疗后患者自身受教育程度、经济和家庭等因素的影响。同时,现有的相关研究主要来源于西方国家,由于种族、遗传、环境和文化的差异,西方人群的临床数据无法完全代表亚洲国家^[51]。与健康人群比较的小样本研究结果,同样受到选择偏差的影响,故本综述提倡进行多中心大样本的化疗前后纵向研究,这有助于更大程度地减少外部干扰因素。尽管目前已有一些临床前模型用于研究各类化疗药物的损害机制和干预措施^[52],但未来研究应该考虑现代治疗方案中各种化疗药物对神经认知的影响,尤其是那些目前不被认为有神经毒性的药物,积极探索有效的早期干预措施也是未来的研究重点之一。

参考文献:

[1] Siegel DA, Henley SJ, Li J, et al. Rates and trends of pediatric acute lymphoblastic leukemia—United States, 2001–2014[J]. MM-WR, 2017, 66(36): 950–954.

[2] Barz MJ, Behrmann L, Capron D, et al. B and T cell acute lymphoblastic leukemia evade chemotherapy at distinct sites in the bone marrow[J]. Haematologica, 2023, 108(5): 1244–1245.

[3] Krull KR, Cheung YT, Liu W, et al. Chemotherapy pharmacodynamics and neuroimaging and neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(22): 2644–2653.

[4] Liu W, Cheung YT, Conklin HM, et al. Evolution of neurocognitive function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only[J]. J Cancer Surviv, 2018, 12(3): 398–406.

[5] van Der Plas E, Modi AJ, Li CK, et al. Cognitive impairment in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(16): 1705–1717.

[6] 黄文献, 王晓玉, 刘心怡, 等. DTI 和 T₁WI 测值法在早产儿脑发育评估中的应用价值[J]. 放射学实践, 2022, 37(1): 94–98.

[7] Wen J, Maxwell RR, Wolf AJ, et al. Methotrexate causes persistent deficits in memory and executive function in a juvenile animal model[J/OL]. Neuropharmacology, 2018, 139: e76–e84 [2018 Jul 7]. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.07.007.

[8] Alexander TC, Krull KR. Effects of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia on cognitive function in animal models of contemporary protocols: a systematic literature review[J/OL]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 129: e206–e217 [2021 Aug 3]. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.033.

[9] Gaman AM, Uzoni A, Popa-Wagner A, et al. The role of oxidative stress in etiopathogenesis of chemotherapy induced cognitive impairment (CICI)–“Chemobrain” [J]. Aging Dis, 2016, 7(3): 307–317.

[10] Cole PD, Finkelstein Y, Stevenson KE, et al. Polymorphisms in genes related to oxidative stress are associated with inferior cognitive function after therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(19): 2205–2511.

[11] Zhuang Y, Qian L, Wu L, et al. Is brain network efficiency reduced in young survivors of acute lymphoblastic leukemia? –evidence from individual-based morphological brain network analysis[J]. J Clin Med, 2022, 11(18): 5362–5362.

[12] Andersen JV, Markussen KH, Jakobsen E, et al. Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration [J/OL]. Neuropharmacology, 2021, 196: e108719 [2021 Jul 15]. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108719.

[13] Cheung YT, Khan RB, Liu W, et al. Association of cerebrospinal fluid biomarkers of central nervous system injury with neurocognitive and brain imaging outcomes in children receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. JAMA Oncol, 2018, 4(7): e180089 [2018 Mar 29]. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0089.

[14] Zahra FT, Nahid NA, Islam MR, et al. Pharmacogenetic variants in MTHFR gene are significant predictors of methotrexate toxicities in bangladeshi patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(2): 58–65.

[15] Petrykey K, Lippe S, Robaey P, et al. Influence of genetic factors on long-term treatment related neurocognitive complications, and on anxiety and depression in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: the Petale study[J/OL]. PloS one, 2019, 14

- (6): e0217314 [2019 Jun 10]. DOI: 10.1371/journal.pone.0217314.
- [16] Krull KR, Bhojwani D, Conklin HM, et al. Genetic mediators of neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(17): 2182-2188.
- [17] Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(9): 949-959.
- [18] Schroyen G, Meylaers M, Deprez S, et al. Prevalence of leukoencephalopathy and its potential cognitive sequelae in cancer patients[J]. *J Chemother*, 2020, 32(7): 327-343.
- [19] Tang JH, Tian JM, Sheng M, et al. Study of posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia after induction chemotherapy[J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(3): 279-284.
- [20] Phillips NS, Cheung YT, Glass JO, et al. Neuroanatomical abnormalities related to dexamethasone exposure in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia[J/OL]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(3): e27968 [2019 Aug 12]. DOI: 10.1002/pbc.27968.
- [21] Zhou C, Zhuang Y, Lin X, et al. Changes in neurocognitive function and central nervous system structure in childhood acute lymphoblastic leukaemia survivors after treatment: a meta-analysis[J]. *Brit J Haematol*, 2020, 188(6): 945-961.
- [22] Spitahuttl JS, Kronbichler M, Kronbichler L, et al. Cortical morphometry and its relationship with cognitive functions in children after non-CNS cancer[J]. *Dev Neurorehabil*, 2021, 24(4): 266-275.
- [23] Godoy PBG, Simionato NM, de Mello CB, et al. Assessment of executive functions after treatment of childhood acute lymphoid leukemia: a systematic review[J]. *Neuropsychol Rev*, 2020, 30(3): 386-406.
- [24] Zeller B, Tamnes CK, Kanellopoulos A, et al. Reduced neuroanatomic volumes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(17): 2078-2085.
- [25] Wang L, Zou L, Chen Q, et al. Gray matter structural network disruptions in survivors of acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy treatment[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(3): 27-34.
- [26] Cheung YT, Sabin ND, Reddick WE, et al. Leukoencephalopathy and long-term neurobehavioural, neurocognitive, and brain imaging outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy: a longitudinal analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(10): 456-466.
- [27] Billiet T, Elens I, Sleurs C, et al. Brain connectivity and cognitive flexibility in nonirradiated adult survivors of childhood leukemia[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(8): 905-913.
- [28] Guo J, Han Y, Li Y, et al. Reduced brain microstructural asymmetry in patients with childhood leukemia treated with chemotherapy compared with healthy controls[J/OL]. *PloS one*, 2019, 14(5): e0216554 [2019 May 9]. DOI: 10.1371/journal.pone.0216554.
- [29] Wei K, Liang Y, Yang B, et al. An observational MRI study of methotrexate-treated children with acute lymphoblastic leukemia in remission and subtle cognitive decline[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12(4): 2474-2486.
- [30] Ramli N, Lim CH, Rajagopal R, et al. Assessing changes in microstructural integrity of white matter tracts in children with leukaemia following exposure to chemotherapy[J]. *Pediatr Radiol*, 2020, 50(9): 1277-1283.
- [31] Zou L, Su L, Xu J, et al. Structural brain alteration in survivors of acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy treatment: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study[J/OL]. *Brain Res*, 2017, 1658: e68-e72 [2017 Jan 19]. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.01.017.
- [32] Duyn JH, Gillen J, Sobering G, et al. Multisection proton MR spectroscopic imaging of the brain[J]. *Radiology*, 1993, 188(1): 277-282.
- [33] Stefancin P, Cahaney C, Parker RI, et al. Neural correlates of working memory function in pediatric cancer survivors treated with chemotherapy: an fMRI study[J/OL]. *NMR Biomed*, 2020, 33(6): e4296 [2020 Mar 25]. DOI: 10.1002/nbm.4296.
- [34] Chen L, Zhan Y, He F, et al. Altered functional connectivity density in young survivors of acute lymphoblastic leukemia using resting-state fMRI[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: e7033-e7041 [2020 Aug 7]. DOI: 10.2147/CMAR.S253202.
- [35] Kesler SR, Ogg R, Reddick WE, et al. Brain network connectivity and executive function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Brain Connect*, 2018, 8(6): 333-342.
- [36] Triarhou LC. Cytoarchitectonics of the rolandic operculum: morphofunctional ponderings[J]. *Brain Struct Funct*, 2021, 226(4): 941-950.
- [37] Phillips NS, Kesler SR, Scoggins MA, et al. Connectivity of the cerebello-thalamo-cortical pathway in survivors of childhood leukemia treated with chemotherapy only[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(11): e2025839 [2020 Nov 20]. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25839.
- [38] Krull KR, Brinkman TM, Li C, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(35): 4407-4415.
- [39] Peng L, Yang LS, Yam P, et al. Neurocognitive and behavioral outcomes of Chinese survivors of childhood lymphoblastic leukemia[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: e655669 [2021 Apr 20]. DOI: 10.3389/fonc.2021.655669.
- [40] Mavrea K, Efthymiou V, Katsibardi K, et al. Cognitive function of children and adolescent survivors of acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis[J/OL]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): e262 [2021 Feb 5]. DOI: 10.3892/ol.2021.12523.
- [41] Lofstad GE, Reinfjell T, Weider S, et al. Neurocognitive outcome and compensating possibilities in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only[J/OL]. *Front Psychol*, 2019, 10: e1027 [2019 May 16]. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.01027.
- [42] Jacola LM, Conklin HM, Krull KR, et al. The impact of intensified CNS-directed therapy on neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2022; Jco2200263 [2022 Nov 2]. DOI: 10.1200/JCO.22.00263.
- [43] Jacola LM, Baran J, Noll RB, et al. Adaptive functioning and academic achievement in survivors of childhood acute lymphoblastic

- leukemia; a report from the Children's Oncology Group[J/OL]. *Pediatr blood cancer*, 2021, 68(4): e28913 [2021 Jan 31]. DOI: 10.1002/pbc.28913.
- [44] Daetwyler E, Bargetzi M, Otth M, et al. Late effects of high-dose methotrexate treatment in childhood cancer survivors—a systematic review[J/OL]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): e267 [2022 Mar 14]. DOI: 10.1186/s12885-021-09145-0.
- [45] Ai-Kaylani HM, Reasoner EE, Loeffler BT, et al. Characterizing academic performance in pediatric acute lymphoblastic leukemia with population-based achievement tests [J/OL]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2022, 5(9): e1560 [2021 Sep 30]. DOI: 10.1002/cnr2.1560.
- [46] Fellah S, Cheung YT, Scoggins MA, et al. Brain activity associated with attention deficits following chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(2): 201-209.
- [47] Niu F, Zhang B, Feng J, et al. Protein profiling identified mitochondrial dysfunction and synaptic abnormalities after dexamethasone intervention in rats with traumatic brain injury[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(12): 2438-2445.
- [48] Feng Y, Kumar P, Wang J, et al. Dexamethasone but not the equivalent doses of hydrocortisone induces neurotoxicity in neonatal rat brain[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(5): 618-624.
- [49] van der Plas E, Qiu W, Nieman BJ, et al. Sex-specific associations between chemotherapy, chronic conditions, and neurocognitive impairment in acute lymphoblastic leukemia survivors: a report from the childhood cancer survivor study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113(5): 588-596.
- [50] 刘春洋, 梅兰, 邱丽华, 等. 重度抑郁症患者脑灰质体积性别差异的 3D 高分辨 MRI 研究[J]. *放射学实践*, 2022, 37(4): 460-465.
- [51] Peng L, Yam PP, Yang LS, et al. Neurocognitive impairment in Asian childhood cancer survivors: a systematic review[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(1): 27-41.
- [52] Lanshakov DA, Sukhareva EA, Kalinina TS, et al. Dexamethasone-induced acute excitotoxic cell death in the developing brain [J/OL]. *Neurobiol Dis*, 2016, 91: e1-e9 [2016 Feb 9]. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.02.009.

(收稿日期: 2023-02-05 修回日期: 2023-07-11)

欢迎订阅 2024 年《放射学实践》

《放射学实践》是由国家教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 与德国合办的全国性影像学学术期刊, 创刊至今已 39 周年。遵照同行评议、价值导向、等效应用原则, 国内各大学会、协会、组织机构通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序, 《放射学实践》杂志入选中国科协发布 10 大领域《我国高质量科技期刊分级目录》业内认可的较高水平期刊。《放射学实践》杂志再次入选 2020 年版北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。

本刊坚持服务广大医学影像医务人员的办刊方向, 关注国内外影像医学的新进展、新动态, 全面介绍 X 线、CT、磁共振、介入放射及放射治疗、超声诊断、核医学、影像技术学等医学影像方面的新知识、新成果, 受到广大影像医师的普遍喜爱。

本刊为中国科学引文数据库(CSCD)核心库来源期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、中国科技核心期刊、中国高质量科技期刊分级目录临床医学领域医学影像学期刊, 并在中国学术期刊分区中位列 Q1 区。

主要栏目: 论著、继续教育园地、专家荐稿、研究生展版、图文讲座、本刊特稿、实验研究、传染病影像学、影像技术学、外刊摘要、学术动态、请您诊断、病例报道、知名产品介绍、信息窗等。

本刊为月刊, 每册 25 元, 全年定价 300 元。

国内统一刊号: ISSN 1000-0313/CN 42-1208/R

邮政代号: 38-122

电话: (027) 69378385

E-mail: fsxsjzz@163.com

网址: <http://www.fsxsj.net>

编辑部地址: 430199 武汉市蔡甸区中法新城同济医院专家社区别墅 C 栋