

## 鼻咽癌放疗导致海马损伤及认知功能障碍研究进展

周凌<sup>1</sup> 陶嫦娟<sup>2</sup> 陈明<sup>2</sup> 余忠华<sup>3</sup> 陈媛媛<sup>2</sup>

<sup>1</sup>广东医科大学第一临床医学院, 湛江 524000; <sup>2</sup>中国科学院大学附属肿瘤医院/浙江省肿瘤医院放疗科 中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 杭州 310022; <sup>3</sup>广东医科大学附属医院肿瘤中心, 湛江 524001

通信作者: 陈媛媛, Email: chenyy@zjcc.org.cn; 余忠华, Email: zhonghua\_yu@126.com

**【摘要】** 放射性认知功能障碍是鼻咽癌患者放疗后常见并发症, 主要与神经发生障碍、胶质细胞损伤、血管损伤和细胞因子表达异常有关。随着医学的进步, 功能磁共振可以提示认知障碍的早期病变, 屏蔽海马及药物治疗(美金刚、多奈哌齐、贝伐单抗等)等方法可改善放射性认知障碍。本文总结了放射性认知障碍的发病机制、影像学、放疗剂量学和治疗方法。

**【关键词】** 鼻咽肿瘤/放射疗法; 放射性认知障碍; 放射性海马损伤

DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20190423-00149

### Research progress on radiotherapy-induced hippocampal damage and cognitive dysfunction in nasopharyngeal carcinoma

Zhou Ling<sup>1</sup>, Tao Changjuan<sup>2</sup>, Chen Ming<sup>2</sup>, Yu Zhonghua<sup>3</sup>, Chen Yuanyuan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medicine College, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; <sup>2</sup>Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences/Zhejiang Cancer Hospital Institute of Cancer and Basic Medicine (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; <sup>3</sup>Cancer Center, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China  
Corresponding authors: Chen Yuanyuan, Email: chenyy@zjcc.org.cn; Yu Zhonghua, Email: zhonghua\_yu@126.com

**【Abstract】** Radiation-induced cognitive dysfunction is a common complication in patients with nasopharyngeal carcinoma after undergoing radiotherapy, which has been proven to be associated with neurogenesis dysfunction, oligodendrocyte loss, vascular damage and abnormal cytokine expression. With the development of medicine, functional magnetic resonance image (fMRI) can detect the early lesions of cognitive dysfunction. Hippocampus-sparing technology and drug therapy (memantine, donepezil and bevacizumab) can mitigate radiation-induced cognitive dysfunction. In this article, the pathogenesis, neuroimaging, radiodosimetry and therapies of radiotherapy-induced cognitive dysfunction in nasopharyngeal carcinoma patients were reviewed.

**【Key words】** Nasopharyngeal neoplasm/radiotherapy; Radiation-induced cognitive dysfunction; Radiation-induced hippocampal injury

DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20190423-00149

鼻咽癌是中国南方人群最常见恶性肿瘤之一, 放疗是其标准治疗手段, 5 年生存率可达 80%<sup>[1]</sup>。然而, 放疗不可避免会损伤正常脑组织, 引起放射性认知障碍。在二维放疗时代, 鼻咽癌患者双侧颞叶中下部受到较多照射, 放射性颞叶损伤发生率可达 14%<sup>[2]</sup>。随着调强放疗技术的开展, 患者正常器官得到保护, 放射性颞叶损伤发生率逐渐下降<sup>[3]</sup>。放射性脑损伤患者常常伴有认知功能障碍, 认知功能障碍被定义为注意力、记忆、语言或执行功能损伤<sup>[4]</sup>, 可能在放射性脑损伤前就已出现, 放疗后约 32% 鼻咽癌患者发生认知障碍<sup>[5]</sup>。本文将从发生机制、影像学、放射剂量学和治疗方法等方面对放射性脑损伤尤其是放射性认知功能障碍做系统综述。

#### 一、放射性认知障碍发生机制

目前我们对放射性认知障碍的发生机制仍知之甚少, 可能与神经发生障碍、胶质细胞损伤、血管损伤、细胞因子表达异常相关<sup>[6]</sup>。

1. 神经发生障碍: 成年哺乳动物的脑内神经发生, 对于维持正常的学习记忆功能具有重要作用。神经发生一般可以持续终生, 其主要存在于嗅球、室管膜下区和海马齿状回<sup>[7]</sup>, 海马是最早表现出功能障碍的脑组织。Mizumatsu 等<sup>[8]</sup>发现小鼠接受全脑照射后 12 h 细胞凋亡即可达到峰值, 海马齿状回颗粒下区增殖细胞减少 93%~96%, 放疗后神经发生受到明显抑制。Kempf 等<sup>[9]</sup>研究发现, 神经干细胞对低剂量照射具有显著的敏感性, 1 Gy 照射后神经元数目明显减少 37%。

2. 胶质细胞损伤:胶质细胞是对电离辐射敏感的靶细胞,分为少突胶质细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞。少突胶质细胞主要参与髓鞘形成和神经元保护,少突胶质细胞损伤或形成障碍是中枢神经系统脱髓鞘的重要原因<sup>[10]</sup>,其中少突胶质细胞损伤被认为是认知功能障碍的主要发生机制。星形胶质细胞执行多种功能,如支持作用和调节海马神经发生等,星形胶质细胞增生及胶质纤维酸性蛋白表达增加被认为是加重认知障碍的关键因素<sup>[11]</sup>。小胶质细胞是参与大脑炎症反应的主要成分,放疗导致细胞内外离子失衡、氧自由基生成、神经递质紊乱等均可激活小胶质细胞。小胶质细胞可通过释放细胞因子、趋化因子等物质参与炎症反应,引起放射性认知功能障碍<sup>[12]</sup>。

3. 血管损伤:大脑是一个高代谢的器官,通过丰富的毛细血管网来提供充足的氧气、营养物质和营养因子,维持正常的机体功能。而射线使内皮细胞丢失、血管密度降低、脑血流量减少,影响大脑的正常功能。Yancopoulos 等<sup>[13]</sup>发现放射诱导局部组织缺氧,刺激血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)产生,进而增加血-脑屏障通透性,可能与患者认知功能障碍的机制相关。Farjam 等<sup>[14]</sup>研究表明早期血管损伤可能是晚期认知功能障碍的预测因子。

4. 细胞因子表达异常:电离辐射可通过小胶质细胞和内皮细胞活化分泌炎症因子,诱导神经炎症,参与放射性脑损伤。研究表明放射剂量 $>7$  Gy 时, Cox-2、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$  表达均增加<sup>[15]</sup>。Rastogi 等<sup>[16]</sup>发现炎症因子(如 TNF- $\alpha$ )可以通过诱导内皮细胞的损伤和死亡,促进血管平滑肌细胞增殖,使血管基底膜增厚,破坏血-脑屏障引起放射性认知功能障碍。此外,趋化因子也是介导神经炎症的关键组分,研究报道大脑照射后趋化因子受体及其配体如 CCL7、CCL8、CCL12、CXCL4、CCR1 和 CCR2 显著上调<sup>[17]</sup>。Andrews 等<sup>[18]</sup>研究发现内皮细胞和小胶质细胞可能通过增加趋化蛋白 CCL2 及其相关的 CD68 基因表达诱导神经炎症造成放射性认知功能障碍。

## 二、功能性 MRI 早期监测鼻咽癌放射性认知障碍

根据症状的发生时间,放射性脑损伤的典型反应分为急性反应期(0~1 个月)、早期延迟反应期(1~6 个月)、晚期延迟反应期(6 个月以上)。放射性认知功能障碍常发生于放疗后 6 个月以上,严重影响患者生活质量;因此及时发现放射性脑损伤有助于早期干预,避免严重不良反应发生。放射性脑损伤的主要检测手段是 CT 和 MRI,常表现为脱髓鞘或白质坏死,近年来,有研究表明功能性 MRI 可以检测早期放射性认知障碍的改变。如扩散张量成像可以检测到白质中的微小病变。增加的径向扩散和减少的轴向扩散可以预测放疗后言语流畅度的下降<sup>[19]</sup>。Chapman 等<sup>[20]</sup>通过检测鼻咽癌患者放疗后海马扣带回和颞叶白质的扩散峰度成像参数,发现早期纵向扩散系数( $\lambda_{\parallel}$ )降低和垂直扩散系数( $\lambda_{\perp}$ )增加与患者神经认知功能及生活质量显著相关。鼻咽癌患者放疗后 3 个月内  $\lambda_{\perp}$  值(诊断阈值为 3.51~3.54)即可发生改变,提示可能存在早期放射性脑损伤脱髓鞘病变<sup>[21]</sup>。

Pospisil 等<sup>[22]</sup>应用 MRS 分析检测放疗后神经元凋亡标记物海马 N-乙酰天冬氨酸浓度下降,提示神经元发生损伤。目前,单一影像手段并不能全面反映认知障碍的脑组织变化,需要结合多模态影像及影像组学技术建立放射性认知障碍预测模型,并通过大宗病例验证其敏感性及其特异性。

## 三、放射性认知障碍的剂量学研究

鼻咽癌放疗后脑损伤与颞叶受量密切相关。Su 等<sup>[23]</sup>认为鼻咽癌患者调强放疗后颞叶坏死发生率与颞叶  $D_{\max}$  及  $D_{1\text{cm}^3}$  密切相关,推荐颞叶  $D_{\max}<68$  Gy 或  $D_{1\text{cm}^3}<58$  Gy 作为颞叶相对安全剂量。然而,既往研究主要集中于放射性脑损伤和颞叶的剂量限制,对于放射性认知障碍的剂量限制尚不明确。

海马位于颞叶内,是边缘系统的重要组成部分,其功能涉及记忆形成、空间导航、情绪变化。研究发现鼻咽癌患者接受放疗时海马会受到一定的照射剂量。Hladik 和 Tapio<sup>[24]</sup>评估接受 IMRT 的鼻咽癌患者海马剂量,结果表明平均海马体积为  $(6.01\pm 2.61)$   $\text{cm}^3$ ,平均  $V_{20\text{Gy}}$ 、 $V_{40\text{Gy}}$ 、 $V_{50\text{Gy}}$  和  $V_{60\text{Gy}}$  分别为 72.2%、22.0%、10.2% 和 5.5%,海马的  $D_{\text{mean}}$ 、 $D_{\text{min}}$  和  $D_{\text{max}}$  分别为 30.27 Gy (19.08~47.99 Gy)、17.54 Gy (11.66~33.17 Gy) 和 54.95 Gy (35.59~75.57 Gy),且在 30% 的病例中海马体的最大剂量会 $>70$  Gy。我们的前期研究发现海马的不同部位受照剂量也不同,海马头部的放射剂量最高,鼻咽癌放疗中保护海马头部至关重要<sup>[25]</sup>。因此,应考虑将海马作为鼻咽癌患者 IMRT 中的危及器官予以保护;但目前的研究只描述鼻咽癌放疗时海马受量,未来还需要进一步探索放射性认知障碍和海马的剂量之间的关系,并且建立放射性认知障碍的正常组织并发症概率模型来指导临床实践。

## 四、鼻咽癌放射性认知障碍的防治

放射性认知障碍曾被认为是不可逆的,经过国内外学者不断研究,目前可通过屏蔽海马、药物治疗(美金刚、多奈哌齐等)及其他治疗手段(高压氧、自愿轮转运动等)改善放射性认知功能。

1. 屏蔽海马:为了探究海马在放射性认知功能障碍中的作用,2011 年 RTOG 开展了一项脑转移瘤屏蔽海马照射的单臂 II 期临床研究(RTOG0933),共入组 113 例脑转移瘤患者,海马  $D_{\max}$  限制在 16 Gy,治疗 4 个月后通过霍普金斯词语学习测试检测患者记忆和学习能力,结果显示屏蔽海马可以明显改善患者认知功能<sup>[26]</sup>。在鼻咽癌放疗中,Han 等<sup>[27]</sup>报道未屏蔽海马时海马受量  $D_{\max}$  达  $(54.34\pm 6.83)$  Gy,  $D_{\text{mean}}$  达  $(24.11\pm 2.39)$  Gy,  $D_{\text{min}}$  达  $(6.94\pm 2.10)$  Gy,行 IMRT 海马保护计划后海马受量明显下降,  $D_{\max}$  为  $(38.45\pm 8.61)$  Gy,  $D_{\text{mean}}$  为  $(14.14\pm 1.59)$  Gy,  $D_{\text{min}}$  为  $(5.74\pm 1.34)$  Gy,且海马保护对靶区覆盖及其他正常组织无明显影响。孙宗文等<sup>[28]</sup>研究发现鼻咽癌患者海马受量与蝶窦、筛窦及海绵窦受量显著相关,  $T_3$ 、 $T_4$  期患者需注意海马受照射剂量。以上研究提示,局部晚期鼻咽癌患者放疗时可考虑屏蔽健侧海马照射,限制海马剂量,进而改善放射性认知功能障碍。同时,鼻咽

癌放疗时海马的耐受剂量仍需要进一步探索。

## 2. 药物治疗

(1) 兴奋性氨基酸受体拮抗剂: 美金刚是一种非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂, 2013 年 RTOG 开展一项临床研究, 入组 554 例接受全脑放疗的脑转移瘤患者, 随机分为安慰剂组和美金刚组; 24 周后美金刚组患者认知能力下降时间明显延缓, 并可改善放疗患者记忆力、执行力和处理速度, 防止认知功能障碍的进展<sup>[29]</sup>。

(2) 乙酰胆碱酯酶抑制剂: 已有研究证明多奈哌齐可改善阿尔茨海默病患者的认知功能<sup>[30]</sup>。为了探索其在放射性脑损伤中的作用, Rapp 等<sup>[31]</sup> 入组 198 例脑肿瘤患者, 随机分为多奈哌齐组和安慰剂组, 治疗 24 周后发现多奈哌齐组患者在记忆力、注意力、视觉运动等方面具有明显优势。

(3) VEGF 抗体: 贝伐珠单抗是一种能与 VEGF 结合并阻断其生物活性的人源化单克隆抗体, 临床研究报道经贝伐珠单抗治疗放射性脑损伤患者 (7.5 mg/kg 分 2 次注射, 间隔 3 周) 与安慰剂组患者相比, 神经系统症状明显改善<sup>[32]</sup>。此外, Jiang 等<sup>[33]</sup> 的动物模型研究发现贝伐珠单抗组小鼠神经凋亡和脑水肿区域明显减少。近年来, 有研究提示贝伐珠单抗治疗放射性脑损伤的效果可能与颞叶受照  $D_{max}$  有关<sup>[34]</sup>。

(4) 神经营养药物: 神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 是一种重要的生物活性分子, 具有神经营养因子的功能。NGF 对周围神经系统和中枢神经系统均有明显的保护作用, 可防止神经元凋亡和退化, 促进新生神经元功能恢复和再生。有相关文献报道鼻咽癌患者在连续注射 NGF 2 个月, 双侧颞叶坏死完全消失<sup>[5]</sup>。Wang 等<sup>[35]</sup> 的一项前瞻性研究显示, 相比皮质类固醇, NGF 在鼻咽癌患者放疗后 9 个月能够更有效控制颞叶坏死相关症状。

(5) 其他药物: 过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂和肾素-血管紧张素系统阻滞剂可通过阻断炎症因子, 改善认知障碍<sup>[36]</sup>。神经类固醇黄体酮可通过抑制细胞凋亡因子 (Caspase-3) 调节星形胶质细胞和小胶质细胞活性, 减轻神经炎症, 改善放射诱导的神经行为与认知缺陷<sup>[37]</sup>。近年来, Allen 等<sup>[38]</sup> 首次验证神经源性小分子化合物 NSI-189 具有抗炎特性, 可能通过减弱炎症反应, 改善放射诱导的神经损伤。

3. 其他方法: 高压氧是放射性脑损伤患者的经典治疗方法。电针疗法可以通过调节小胶质细胞和神经营养因子, 改善认知功能<sup>[39]</sup>。自愿轮转运动能够增强脑源性神经营养因子表达, 促进海马神经发生, 为辐射诱导的认知缺陷提供潜在有效的治疗<sup>[40]</sup>。

## 五、小结

放疗作为鼻咽癌的标准治疗方法, 在治疗肿瘤的同时会损伤正常脑组织, 导致患者出现认知功能障碍, 影响生活质量。放射性认知障碍的发生主要与神经发生障碍、胶质细胞损伤、血管损伤和细胞因子表达异常有关。功能性 MRI 可以早期检测放射性认知障碍的髓鞘和脑白质改变, 未来需要结合多模态影像及影像组学技术建立放射性认知障碍的预测模型。鼻咽癌放疗时海马受到一定剂量照射, 保护海马

的放疗计划具有可行性, 需要建立放射性认知障碍的正常组织并发症概率模型来指导临床实践。药物治疗 (美金刚、多奈哌齐等) 可以改善放射性认知障碍, 但目前尚未能广泛应用于鼻咽癌患者, 未来还需进一步研究药物对鼻咽癌患者的临床疗效。总的来说, 未来需要深入探索鼻咽癌放射性认知障碍的内在规律, 实现早防早治, 提高患者生活质量。

**利益冲突** 本人与其他作者声明没有任何利益冲突

**作者贡献声明** 周凌负责撰写文章; 陶娟娟负责文献查找与核对; 陈明、余忠华、陈媛媛负责最终修改

## 参 考 文 献

- [1] 易俊林, 高黎, 黄晓东, 等. 416 例鼻咽癌调强放疗远期生存与影响因素分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(3): 196-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2012.03.002.
- [2] Yi JL, Gao L, Huang XD, et al. Long term survival and influencing factors of 416 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiotherapy [J]. Chin J Radiat Oncol, 2012, 21(3): 196-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2012.03.002.
- [3] Lee AW, Kwong DL, Leung SF, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(1): 75-85.
- [4] Mao YP, Zhou GQ, Liu LZ, et al. Comparison of radiological and clinical features of temporal lobe necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with 2 d radiotherapy or intensity modulated radiotherapy [J]. Br J Cancer, 2014, 110(11): 2633-2639. DOI: 10.1038/bjc.2014.243.
- [5] Ali FS, Hussain MR, Gutiérrez C, et al. Cognitive disability in adult patients with brain tumors [J]. Cancer Treat Rev, 2018, 65(1): 33-40. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.02.007.
- [6] McDowell LJ, Ringash J, Xu W, et al. A cross sectional study in cognitive and neurobehavioral impairment in long-term nasopharyngeal cancer survivors treated with intensity-modulated radiotherapy [J]. Radiother Oncol, 2019, 131: 179-185. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.09.012. Epub 2018 Sep 29.
- [7] Wang X, Ying H, Zhou Z, et al. Successful treatment of radiation-induced temporal lobe necrosis with mouse nerve growth factor [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(7): e166-e168. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.7081.
- [8] Peng L, Bonaguidi MA. Function and dysfunction of adult hippocampal neurogenesis in regeneration and disease [J]. Am J Pathol, 2018, 188(1): 23-28. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.09.004.
- [9] Mizumatsu S, Monje ml, Morhardt DR, et al. Extreme sensitivity of adult neurogenesis to low doses of X-irradiation [J]. Cancer Res, 2003, 63(14): 4021-4027.
- [10] Kempf SJ, Casciati A, Buratovic S, et al. The cognitive defects of neonatally irradiated mice are accompanied by changed synaptic plasticity, adult neurogenesis and neuroinflammation [J]. Mol Neurodegener, 2014, 9: 57. DOI: 10.1186/1750-1326-9-57.
- [11] Pouwels PJ, Vanderver A, Bernard G, et al. Hypomyelinating leukodystrophies: translational research progress and prospects [J]. Ann Neurol, 2014, 76(1): 5-19. DOI: 10.1002/ana.24194.
- [12] Sticozzi C, Belmonte G, Meini A, et al. IL-1 $\beta$  induces GFAP expression *in vitro* and *in vivo* and protects neurons from traumatic injury-associated apoptosis in rat brain striatum via NF $\kappa$ B/Ca<sup>2+</sup> NF-calmodulin/ERK mitogen-activated protein kinase signaling pathway [J]. Neuroscience, 2013, 252: 367-383. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.061.
- [13] 黄旭锐, 黄海威. 放射性脑损伤炎症反应机制的研究进展 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018, 38(11): 870-873. DOI: 10.

- 3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.11.014.
- Huang XR, Huang HW. Progress in the mechanism of inflammatory response in radiation-induced brain injury [J]. Chin J Radiol Med Protect, 2018, 38(11): 870-873. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.11.014.
- [13] Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation [J]. Nature, 2000, 407(6801): 242-248. DOI: 10.1038/35025215.
- [14] Farjam R, Pramanik PA, Aryal MP, et al. Radiation-induced hippocampal vascular injury surrogate marker predicts late neurocognitive dysfunction [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 93(4): 908-915. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.014.
- [15] Chen H, Chong ZZ, De Toledo SM, et al. Delayed activation of human microglial cells by high dose ionizing radiation [J]. Brain Res, 2016, 1646: 193-198. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.06.002.
- [16] Rastogi S, Rizwani W, Joshi B, et al. TNF- $\alpha$  response of vascular endothelial and vascular smooth muscle cells involve differential utilization of ASK1 kinase and p38r [J]. Cell Death Differ, 2012, 19(2): 274-283. DOI: 10.1038/cdd.2011.93.
- [17] Belarbi K, Jopson T, Arellano C, et al. CCR2 deficiency prevents neuronal dysfunction and cognitive impairments induced by cranial irradiation [J]. Cancer Res, 2013, 73(3): 1201-1210. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2989.
- [18] Andrews RN, Metheny-Barlow LJ, Peiffer AM, et al. Cerebrovascular remodeling and neuroinflammation is a late effect of radiation-induced brain injury in non-human primates [J]. Radiat Res, 2017, 187(5): 599-611. DOI: 10.1667/RR14616.1.
- [19] Chapman CH, Zhu T, Nazem-Zadeh M, et al. Diffusion tensor imaging predicts cognitive function change following partial brain radiotherapy for low-grade and benign tumors [J]. Radiother Oncol, 2016, 120(2): 234-240. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.06.021.
- [20] Chapman CH, Nagesh V, Sundgren PC, et al. Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter as biomarker for radiation-induced late delayed cognitive decline [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(5): 2033-2040. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.068.
- [21] 李俊晨. 鼻咽癌放疗后早期放射性脑损伤的功能磁共振研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- Li JC. Functional magnetic resonance imaging study of early radiation-induced brain injury after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [D]. Suzhou: Soochow University, 2018
- [22] Pospisil P, Kazda T, Hynkova L, et al. Post-WBRT cognitive impairment and hippocampal neuronal depletion measured by *in vivo* metabolic MR spectroscopy: Results of prospective investigational study [J]. Radiother Oncol, 2017, 122(3): 373-379. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.12.013.
- [23] Su SF, Huang Y, Xiao WW, et al. Clinical and dosimetric characteristics of temporal lobe injury following intensity modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma [J]. Radiother Oncol, 2012, 104(3): 312-316. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.06.012.
- [24] Hladik D, Tapio S. Effects of ionizing radiation on the mammalian brain [J]. Mutat Res, 2016, 770(Pt B): 219-230. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.08.003.
- [25] Sun ZW, Shi L, Li QL, et al. Results of the radiation dose of head, body and tail of hippocampus in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity modulated radiotherapy [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5595. DOI: 10.1038/s41598-018-23127-6.
- [26] Gondi V, Pugh SL, Tome WA, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(34): 3810-3816. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2909.
- [27] Han G, Liu D, Gan H, et al. Evaluation of the dosimetric feasibility of hippocampal sparing intensity-modulated radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e90007. DOI: 10.1371/journal.pone.0090007.
- [28] 孙宗文, 石磊, 孔月, 等. T3、T4 期鼻咽癌 IMRT 中海马受量相关性分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(3): 240-244. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.03.003.
- Sun ZW, Shi L, Kong Y, et al. Correlation analysis of hippocampal dose in IMRT of T3 and T4 nasopharyngeal carcinoma [J]. Chin J Radiat Oncol, 2018, 27(3): 240-244. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.03.003.
- [29] Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Neuro Oncol, 2013, 15(10): 1429-1437. DOI: 10.1093/neuonc/not114.
- [30] Jia J, Wei C, Jia L, et al. Efficacy and safety of donepezil in chinese patients with severe alzheimer's disease: a randomized controlled trial [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 56(4): 1495-1504. DOI: 10.3233/JAD-161117.
- [31] Rapp SR, Case LD, Peiffer A, et al. Donepezil for irradiated brain tumor survivors: aphase III randomized placebo-controlled clinical trial [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(15): 1653-1659. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.4508.
- [32] Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(5): 1487-1495. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
- [33] Jiang X, Engelbach JA, Yuan L, et al. Anti-VEGF antibodies mitigate the development of radiation necrosis in mouse brain [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(10): 2695-2702. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1941.
- [34] Li Y, Huang X, Jiang J, et al. Clinical variables for prediction of the therapeutic effects of bevacizumab monotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients with radiation-induced brain necrosis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 100(3): 621-629. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.023.
- [35] Wang XS, Ying HM, He XY, et al. Treatment of cerebral radiation necrosis with nerve growth factor: a prospective, randomized, controlled phase II study [J]. Radiother Oncol, 2016, 120(1): 69-75. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.04.027. Epub 2016 May 12.
- [36] Greene-Schloesser D, Moore E, Robbins ME. Molecular pathways: radiation-induced cognitive impairment [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(9): 2294-2300. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2903.
- [37] Yousuf S, Brat DJ, Shu HK, et al. Progesterone improves neurocognitive outcomes following therapeutic cranial irradiation in mice [J]. Horm Behav, 2017, 96: 21-30. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2017.08.004.
- [38] Allen BD, Acharya MM, Lu C, et al. Remediation of radiation-induced cognitive dysfunction through oral administration of the neuroprotective compound NSI-189 [J]. Radiat Res, 2018, 189(4): 345-353. DOI: 10.1667/RR14879.1.
- [39] Fan XW, Liu HH, Wang HB, et al. Electroacupuncture improves cognitive function and hippocampal neurogenesis after brain irradiation [J]. Radiat Res, 2017, 187(6): 672-681. DOI: 10.1667/RR14561.1.
- [40] Ji JF, Ji SJ, Sun R, et al. Forced running exercise attenuates hippocampal neurogenesis impairment and the neurocognitive deficits induced by whole-brain irradiation via the BDNF-mediated pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 443(2): 646-651. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.031.