· 综述 ·

妇科肿瘤化疗相关认知障碍的研究进展

王雨濛[1]，彭文举[2]，夏百荣[1,2]

[1]蚌埠医科大学研究生院，安徽蚌埠 233030；[2]中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）妇瘤科，合肥 230001

［摘要］ 妇科肿瘤化疗相关认知障碍（CICI）是影响患者生存质量的重要并发症，其发生率为 70%，涉及多因素交互作用。生物学机制包括化疗药物直接神经毒性，通过诱发神经炎症、氧化应激及血脑屏障破坏损伤海马体和前额叶认知功能区；妇科肿瘤特有的雌激素水平骤降进一步削弱神经保护作用，加剧神经元损伤。心理社会因素中，焦虑、抑郁及疲乏与 CICI 呈负相关，且教育水平低、高龄及共病状态可加重认知损害。干预研究显示，靶向髓鞘再生的药物和基于家庭的认知训练可改善认知功能。本综述总结了妇科肿瘤 CICI 的发病机制和诊疗进展，以期为准确识别与诊断该类人群的认知障碍、优化临床管理以及研发针对性的治疗新方案提供参考。

［关键词］ 生殖器肿瘤，女（雌）性；认知障碍；诊断技术和方法；药物疗法；综述

DOI：10.3969/J. issn. 1672-6790. 2025. 06. 023

Research advances in the diagnosis and management of chemotherapy-induced cognitive impairment in gynaecological oncology

*WANG Yumeng** *, PENG Wenju, XIA Bairong*

* *Graduate School, Bengbu Medical University, Bengbu 233030, China*

Corresponding author: XIA Bairong, Email: xiabairong9999@126. com

［**Abstract**］ Chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI) in gynaecological oncology patients is an important complication that affects the survival quality of patient, with an incidence of 70%, and involves multifactorial interactions. Biological mechanisms include direct neurotoxicity of chemotherapeutic drugs, which damages hippocampal and prefrontal cognitive regions by inducing neuroinflammation, oxidative stress and blood-brain barrier disruption, and the gynecological tumour-specific plunge in oestrogen levels, which further weakens neuroprotection and exacerbates neuronal damage. Among the psychosocial factors, anxiety, depression and fatigue were significantly negatively correlated with CICI, and cognitive impairment was exacerbated by low education level, advanced age and co-morbidities. Intervention studies have shown that drugs targeting myelin regeneration and home-based cognitive training can improve cognitive function. This review summarizes the pathogenesis and diagnostic and therapeutic progress of CICI in gynecological tumors, aiming to provide reference for accurately identifying and diagnosing cognitive impairments in this population, optimizing clinical management, and developing targeted treatment plans

［**Keywords**］ Genital neoplasms, female; Cognition disorders; Diagnostic techniques and procedures; Drug therapy; Review

妇科恶性肿瘤严重威胁女性健康，是导致死亡和预期寿命缩短的主要原因之一。在妇科肿瘤如卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌等的综合治疗中，化学药物发挥着关键作用，其机制在于阻止癌细胞增殖、侵袭与转移。然而，化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时，也不可避免地对正常组织产生毒性效应。尽管化疗显著提高了妇科肿瘤患者的生存率，但伴随的不良反应，如恶心、疲劳、脱发，特别是认知障碍，严重影响了患者的生存质量。一项针对卵巢癌患者的研究[1]显示，近 70% 的患者报告了认知功能障碍。发生在妇科肿瘤患者化疗期间及之后的认知功能损害，被称为化疗后认知障碍（CICI），俗称“化疗脑”；

基金项目：国家自然科学基金项目（82404092）

作者简介：王雨濛，硕士研究生，Email：wym061047@163. com

通信作者：夏百荣，主任医师，Email：xiabairong9999@126. com

表现为注意力、记忆力、执行功能、语言、视觉空间技能及信息处理速度等多领域功能的下降。妇科肿瘤的治疗方案、患者年龄分布、治疗相关的激素水平剧变等因素，可能使 CICI 的表现、机制或易感性具有一定特殊性。因此，深入探究妇科肿瘤患者 CICI 的独特机制，掌握精准评估与诊断方法，并制订有效的干预策略，对于该类人群的认知障碍、优化临床管理以及研发针对性的治疗方案至关重要。

1 发病机制的研究

妇科肿瘤患者 CICI 是一个日益受到重视的临床问题，其发病机制复杂且尚未完全阐明，目前认为是由多种相互关联的因素共同作用的结果，涉及化疗药物对中枢神经系统的直接毒性作用以及治疗过程引发的生理变化。化疗药物本身被认为是核心的始动因素。常用于妇科肿瘤治疗的药物如铂类、紫杉烷类、蒽环类等，可能通过多种途径影响大脑功能。药物能够穿过或破坏血脑屏障（BBB），直接作用于神经元和神经胶质细胞。这种直接作用可导致神经元 DNA 损伤、线粒体功能障碍、氧化应激增加以及神经递质系统的紊乱[2-3]。同时，化疗药物可激活中枢神经系统的固有免疫细胞如小胶质细胞和星形胶质细胞，诱发神经炎症反应，释放促炎细胞因子。这些炎症介质不仅直接损伤神经元，还会破坏突触可塑性，尤其在负责学习记忆的关键区域，如海马体和前额叶皮层。

在妇科肿瘤患者的治疗过程中，激素水平变化是区别于其他癌种 CICI 的重要独特机制。许多化疗方案直接损害卵巢功能或因手术去势，如卵巢切除，引发雌激素水平急剧下降。雌激素对大脑具有广泛的神经保护作用，包括增强突触可塑性、调节神经递质、抗氧化和抗感染效应。雌激素的骤然缺失，尤其是在海马体和前额叶等富含雌激素受体的认知关键区域，使神经元更易受到化疗药物的损伤，并可能放大神经炎症反应，加剧认知功能的下降。这种激素剥夺效应在年轻患者和围绝经期或绝经后患者中均可能发生，但影响程度和表现可能不同[4]。

此外，化疗引发的全身性不良反应如贫血导致的脑组织缺氧、化疗相关性疲劳、睡眠障碍以及治疗过程中伴随的心理压力（焦虑、抑郁等），在妇科肿瘤患者中也普遍存在。这些因素虽然不是 CICI 的核心直接机制，但它们通过影响大脑的能量供应、神经内分泌稳态和整体的生理心理状态，间接地损害认知功能。

1.1 BBB 受损

在妇科肿瘤患者 CICI 的发病机制中，BBB 的结构与功能损伤构成关键的病理基础。BBB 通过脑血管内皮细胞紧密连接、基底膜及神经血管单元共同维持中枢神经系统稳态，妇科常用化疗药物可诱导脑血管内皮细胞氧化应激与炎症反应，导致紧密连接蛋白降解或分布紊乱，显著增加 BBB 通透性，允许更高浓度的神经毒性药物直接侵入脑实质，损伤神经元及少突胶质细胞[5-6]。

1.2 神经系统损伤

妇科肿瘤 CICI 的核心机制在于化疗药物对中枢神经系统的直接与间接损伤。铂类和紫杉烷类等药物可以增加线粒体的代谢活性，增强细胞的氧化应激反应，引起星形胶质细胞的过度激活或坏死，同时抑制神经营养因子（BDNF）产生，从而改变突触可塑性并导致认知障碍[7]。前额皮质和海马体是大脑中认知学习记忆的重要区域。研究[8-10]表明，化疗可破坏海马体的结构和功能，损害其神经发生，导致认知缺陷，主要表现为化疗后的前额叶和海马体神经元活动下降，前额叶皮层神经元树突棘消失。妇科肿瘤治疗时，手术或化疗诱导的卵巢功能衰竭引发雌激素水平骤降，通过雌激素受体（ER）β/ERα 信号通路削弱其对神经元抗氧化、抗感染及神经营养因子的调控作用，放大化疗毒性对前额叶-边缘系统网络的损害。

1.3 氧化应激

在妇科肿瘤 CICI 的发病机制中，氧化应激作为核心驱动环节，通过化疗药物直接诱导的活性氧（ROS）爆发与内源性抗氧化防御系统崩溃共同导致神经损伤。铂类和紫杉烷类等药物可穿透 BBB，干扰神经元线粒体电子传递链，诱导线粒体膜电位崩解及超氧阴离子大量生成；同时激活 NADPH 氧化酶，攻击海马体及前额叶皮质神经元的脂质、蛋白质及 DNA[11]。妇科肿瘤患者因手术去势或化疗性闭经导致的雌激素水平骤降，显著削弱其对神经抗氧化通路的调控作用。持续氧化应激不仅直接诱导神经元凋亡，还通过激活核因子 κB（NF-κB）通路促进小胶质细胞释放肿瘤坏死因子（TNF）-α/白细胞介素（IL）-1β 等促炎性细胞因子，与神经炎症形成正反馈环路，最终导致突触可塑性受损及白质完整性破坏[12]。

1.4 神经炎症

妇科肿瘤 CICI 的核心机制之一是化疗药物触发的慢性神经炎症反应。铂类和紫杉烷类等药物通过直接激活小胶质细胞及星形胶质细胞，启动 Toll 样受体 4/NF-κB 炎症信号轴，促使促炎性细胞因子大量释放，同时抑制抗炎细胞因子

(如 IL-10)表达,破坏脑内免疫稳态。这些炎症介质不仅直接损伤海马体与前额叶皮层的神经元,还通过上调诱导型一氧化氮合酶和环氧化酶-2 增强氧化应激,形成“炎症-氧化”恶性循环[13]。在妇科肿瘤治疗中出现的雌激素骤降,显著放大神经炎症进程,损害少突胶质细胞功能,抑制海马神经发生[14],最终导致认知关键神经网络的结构与功能紊乱。

2　临床评估

尽管妇科肿瘤患者 CICI 的发病机制涉及神经炎症级联、氧化应激损伤、BBB 破坏及雌激素缺失等多重病理环节的复杂交互作用,这些分子与细胞层面的改变最终将外化为患者可观测的认知功能下降,如记忆力减退、执行功能障碍、注意力涣散及信息处理速度降低等症状;使用标准简易精神状态检查(MMSE)等工具无法检测出具体和明确的认知缺陷[15]。准确评估 CICI 的严重程度,不仅是对上述机制研究的临床验证,更是实现个体化干预的前提。这要求整合神经心理学量表、功能性神经影像及生物标志物等多维工具,构建妇科肿瘤特异的 CICI 评估体系,为后续分层管理和靶向治疗提供客观依据。

妇科肿瘤患者 CICI 的临床评估需整合多维度工具:神经心理学量表量化患者主观症状与客观表现差异,影像学技术观察前额叶-边缘系统结构性损害与功能性网络紊乱,血清生物标志物显现神经损伤与雌激素剥夺机制。三者协同构建“行为-神经环路-生物标记”评估框架,为妇科肿瘤患者 CICI 的早期识别、严重程度分层及疗效监测提供客观依据,尤其关注化疗方案特异性与激素状态的交互影响。

2.1　自我认知评价　自我认知评价在妇科肿瘤患者 CICI 评估中具有独特价值。患者通过标准化问卷可系统性报告化疗后记忆力减退、注意力分散、思维速度下降及执行功能困难等主观体验,其优势在于捕捉神经心理学测试难以覆盖的日常生活认知障碍[16];但妇科肿瘤患者常因治疗相关的雌激素剥夺叠加情绪困扰,导致主观认知抱怨程度显著高于客观测试结果。此时需结合患者教育背景、职业需求及配偶报告进行多维校准,动态监测化疗周期中自我评价得分的波动。

2.2　影像学检查　磁共振成像(MRI)可以通过检测血流的相关变化来进行非侵入性体内定位和大脑活动测量。MRI 已广泛应用于认知和癌症研究。CICI 患者大脑皮质呈现出葡萄糖代谢低下。结构 MRI 研究显示,灰质和白质体积弥漫性减少;功能 MRI 研究显示,额叶区域的激活减少。结构 MRI 初步研究表明,化疗诱导的认知障碍具有广泛的神经模式的影响[17]。功能 MRI 结果表明,化疗结束后,患者工作记忆相关的双侧额叶激活减少。一项纵向研究[17]表明,短期化疗后的早期脑变化可代偿,在 1 年后可恢复到基线水平。然而,长期接受化疗的癌症患者则不可代偿,可表现为认知缺陷[18]。

正电子发射断层扫描(PET)可测量脑血流和代谢功能的急性变化。利用 PET 对 5 ~ 10 年前接受治疗的乳腺癌女性患者(包括接受化疗和未接受化疗的患者)进行比较发现,接受化疗的患者小脑和额叶皮层的脑血流调节功能受损,而未接受化疗则未损伤。接受化疗的患者额叶代谢降低,神经炎症水平升高[18-19]。目前,PET 能够针对特定的代谢功能进行成像,这在 CICI 机制研究中具有重要价值[19]。

2.3　生物标志物　血浆和脑脊液中的神经炎症标志物可预测 CICI 发生。促炎细胞因子浓度在时间上与认知障碍的发生有关。一项多中心前瞻性队列研究[12-13]表明,IL-6 和 IL-4 水平的升高与认知障碍的发生有关,IL-1β 浓度与接受化疗患者的认知障碍严重程度相关。此外,血清神经丝轻链(sNfL)是一种稳定的神经轴突损伤生物标志物,在缺氧或创伤性脑损伤的患者中测量值升高,可用于癌症患者脑转移的预测。研究[20]显示,无论是否发生 CICI,sNfL 水平都会上升,该研究结果不支持测量 sNfL 水平来预测化疗后的 CICI 患者,但可以评估 CICI 癌症患者是否存在周围神经毒性。神经营养因子异常标志雌激素降低对海马神经可塑性的双重抑制;卵巢功能指标则量化手术/化疗性闭经程度。多种标志物联合模型可提升 CICI 预测特异性。

通过对妇科肿瘤患者 CICI 的多维评估,不仅能实现对 CICI 临床表型与神经生物学机制的深度解析,更能精准识别出亟待干预的高危人群,如针对雌激素降低导致的神经营养障碍需权衡激素替代疗法的风险收益比,而基于白质微结构破坏则指导髓鞘再生药物的介入时机[21],最终推动 CICI 管理从症状控制向基于病理机制的精准干预转型。

3　治疗策略

妇科肿瘤患者 CICI 的临床干预需采取多模式策略。药物治疗中抗氧化剂靶向化疗诱导的氧化损伤,抗神经炎性药物阻断神经炎症,而神经元再生促

进剂针对结构性损伤;非药物治疗则聚焦有氧运动通过上调胰岛素样生长因子 1 和降低 TNF-α 改善神经网络功能,联合计算机认知训练重塑前额叶-海马体连接强度。药物与非药物联用可产生协同效应,未来可依据化疗方案神经毒性特征及患者卵巢功能状态制订分层干预方案。

3.1 药物治疗

3.1.1 抗氧化物 抗氧化治疗通过靶向化疗引发的氧化应激风暴防治妇科肿瘤患者 CICI,其中经典抗氧化剂如 N-乙酰半胱氨酸直接清除顺铂诱导的超氧离子并再生谷胱甘肽,使海马组织脂质过氧化标志物降低[22]。褪黑素可通过激活 Nrf2/ARE 通路增强超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性,同时抑制激活 NADPH 氧化酶导致的活性氧生成;针对雌激素剥夺导致的抗氧化防御缺陷,富马酸二甲酯可穿越 BBB 激活小胶质细胞 Nrf2 信号,上调醌氧化还原酶及血红素氧合酶-1。这些药物与铂类/紫杉烷类化疗联用时需关注药代动力学交互作用,未来倾向于开发妇科肿瘤特异的脑靶向抗氧化递送系统。

3.1.2 抗神经炎性药物 调节小胶质细胞介导的促炎细胞因子释放是 CICI 潜在治疗策略之一。研究[23-24]表明,一些天然化合物如虾青素、ω-3-脂肪酸、甘草酸等可有效改善 CICI。其机制可能是通过抑制脂质过氧化、减少乙酰胆碱酯酶的产生从而改善神经炎症反应。此外,研究者[25]用英夫利昔单抗(TNF-α 抑制剂)减少了 TNF-α 的分泌,能显著改善认知功能并恢复脑组织结构。抗神经炎性药物治疗通过靶向化疗激活的小胶质细胞-星形胶质细胞轴,可缓解妇科肿瘤 CICI,其中塞来昔布阻断 PGE_2/EP2 受体信号,显著降低血清 IL-6 水平并改善患者主观疲劳评分。

3.1.3 神经元生成药物 海马神经元破坏是造成 CICI 的原因之一。神经元生成药物通过激活内源性神经修复机制改善妇科肿瘤患者 CICI,其中组胺 H_1 受体拮抗剂西替利嗪通过抑制 TGF-α/EGFR 信号通路解除对少突胶质前体细胞的阻滞,促进髓鞘再生[21];雌激素替代治疗在年轻去势患者中激活海马 ERβ 受体,上调 Wnt/β-catenin 通路关键分子 TCF7L2 表达;二甲双胍可通过激活蛋白激酶转录辅激活因子途径促进神经发生。二甲双胍可以改善顺铂诱导的海马齿状回神经发生抑制[26-27]。针对紫杉醇特异性白质损伤,米诺环素可以保护少突胶质细胞完整性[27]。

3.1.4 神经递质及中枢神经系统兴奋剂 多奈哌齐是治疗阿尔茨海默病相关认知障碍的药物之一。它可逆性灭活胆碱酯酶,减少乙酰胆碱水解,增加胆碱能突触中乙酰胆碱的供应量。研究[28]表明,多奈哌齐与多柔比星合用时可改善 CICI。哌醋甲酯是一种中枢神经系统兴奋剂,可阻断去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取,增强前额叶皮层的多巴胺能和去甲肾上腺素能神经元活动以改善大脑认知,用于治疗注意力缺陷及多动症[29]。莫达非尼也是一种多巴胺再摄取抑制剂,可通过增强多巴胺能传导改善认知。研究[30]显示,莫达非尼治疗后,患者的外显记忆、记忆速度和注意力均有所提高。此外,抗氧化剂药物 2-巯基乙醇磺酸钠可通过保护磷脂酶活性减轻小鼠认知障碍。

3.2 非药物治疗

3.2.1 运动干预 运动干预是妇科肿瘤患者 CICI 的关键非药物治疗策略。运动通过促进海马体中神经元增殖,诱导神经保护反应,如血管生成、海马树突棘密度和突触发生以及 BDNF 表达的增强等,改善 CICI[31]。例如,跑步产生的新神经元在功能上并入新的神经元网络,有助于记忆增强。跑步可上调神经可塑性相关蛋白,包括神经营养因子 BDNF 和环磷腺苷效应元件结合蛋白(一种对依赖于大脑皮质的记忆至关重要的转录因子),预防认知障碍[32]。

3.2.2 认知训练 认知训练以及利用经颅磁刺激等技术对大脑进行物理刺激都是正在研究的非药物治疗途径。认知训练旨在通过增强神经可塑性来改善认知能力。研究[32]表明,对癌症化疗患者进行认知训练可以改善 CICI 症状,但客观认知测试的结果却不尽相同。在脑刺激方面,经颅磁刺激和神经调控是否能改善 CICI 也正在进一步的试验中[33]。针对紫杉醇诱导的注意力障碍,注意力控制训练联合策略性记忆训练可提升海马依赖性情节记忆编码效率。妇科肿瘤患者因雌激素剥夺导致突触可塑性受损,此时认知训练可以部分代偿激素缺失,达到改善的目的。

4 总结及展望

妇科肿瘤患者 CICI 作为多机制交互的临床综合征,其发病机制包括化疗药物直接神经毒性、BBB 完整性破坏以及雌激素剥夺对海马体-前额叶网络的协同损伤。在评估层面,整合神经心理学量表、多模态影像和分子标志物的三维体系可以实现从症状

到机制的精准评估;治疗策略中,靶向药物与非药物干预的协同应用可显著提升疗效,尤其对年轻去势治疗人群。未来机制研究:深入了解神经-免疫-内分泌网络在化疗周期中的动态演变。干预策略:开发妇科肿瘤特异的脑靶向递送系统并开展基于化疗神经毒性模式及分子分型的精准临床研究;防治措施:建立 CICI 风险预测模型,最终推动防治窗口前移至化疗启动前,实现生存质量与肿瘤治疗的共赢。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] STAVRAKA C, FORD A, GHAEM-MAGHAMI S, et al. A study of symptoms described by ovarian cancer survivors [J]. Gynecol Oncol, 2017, 125: 59-64.

[2] EL-SHETRY E S, IBRAHIM I A, KAMEL A M, et al. Quercetin mitigates doxorubicin-induced neurodegenerative changes in the cerebral cortex and hippocampus of rats; insights to DNA damage, inflammation, synaptic plasticity[J]. Tissue Cell, 2024, 87: 102313.

[3] SINGH A, RAVENDRANATHAN N, FRISBEE J C, et al. Complex interplay between DNA damage and autophagy in diseaseand therapy[J]. Biomolecules, 2024, 14: 922.

[4] ROCCA W A, GROSSARDT B R, SHUSTER L T. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 389: 7-12.

[5] KIM M, KEEP R F, ZHANG S L. Circadian rhythms of the blood-brain barrier and drug delivery[J]. Circ Res, 2024, 134(6): 727-747.

[6] SKURLOVA M, HOLUBOVA K, KLETECKOVA L, et al. Chemobrain in blood cancers: how chemotherapeutics interfere with the brain's structure and functionality, immune system, and metabolic functions [J]. Med Res Rev, 2024, 44(1): 5-22.

[7] DIAS-CARVALHO A, FERREIRA M, REIS-MENDES A, et al. Doxorubicin-induced neurotoxicity differently affects the hippocampal formation subregions in adult mice[J/OL]. Heliyon 2024, 10: e31608. DOI: 10. 1016/j. heliyon. 2024. e31608.

[8] SHI D D, HUANG Y H, LAI C S W, et al. Ginsenoside Rg1 prevents chemotherapy-induced cognitive impairment: associations with microglia-mediated cytokines, neuroinflammation, and neuroplasticity[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(8): 5626-5642.

[9] JAISWARA P K, SHUKLA S K. Chemotherapy-mediated neuronal aberration[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(8): 1165.

[10] WANG X M, WALITT B, SALIGAN L, et al. Chemobrain: a critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy [J]. Cytokine, 2015, 72: 86-96.

[11] REN X, KEENEY J T R, MIRIYALA S, et al. The triangle of death of neurons: oxidative damage, mitochondrial dysfunction, and loss of choline-containing biomolecules in brains of mice treated with doxorubicin. Advanced insights into mechanisms of chemotherapy induced cognitive impairment ("chemobrain") involving TNF-α [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 134: 1-8.

[12] GROH J, SIMONS M. White matter aging and its impact on brain function[J]. Neuron, 2025, 113: 127-139

[13] ANDRES A L, GONG X, DI K, et al. Low-doses of cisplatin injure hippocampal synapses: a mechanism for "chemo" brain? [J]. Exp Neurol, 2014, 255: 137-144.

[14] RAPP S R, DRESSLER E V, BROWN W M, et al. Phase III randomized, placebo-controlled clinical trial of donepezil for treatment of cognitive impairment in breast cancer survivors after adjuvant chemotherapy (WF-97116) [J]. J Clin Oncol, 2024, 42 (21): 2546-2557.

[15] MEYERS C A, WEFEL J S. The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, buts, or sensitivity[J]. J Clin Oncol, 2003, 21: 3557-3558.

[16] LUND C M, MIKKELSEN M K, THEILE S, et al. Age-related differences in recall of information and handling of chemotherapy-related side effects in cancer patients: the ReCap study [J/OL]. Oncologist, 2022, 27(2): e185-e193. DOI: 10. 1093/oncolo/oyab034.

[17] SIMÓ M, RIFÀ-ROS X, RODRIGUEZ-FORNELLS A, et al. Chemobrain: a systematic review of structural and functional neuroimaging studies[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(8): 1311-1321.

[18] LIU Y H, WU Q X, WANG Q H, et al. Tracking cognitive trajectories in older survivors of COVID-19 up to 2. 5 years post-infection[J]. Nat Aging, 2024, 4: 1186-1193.

[19] SILVERMAN D H, DY C J, CASTELLON S A, et al. Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5-10 years after chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 103(3): 303-311.

[20] ARGYRIOU A A, KARTERI S, BRUNA J, et al. Serum neurofilament light chain levels as biomarker of paclitaxel-induced cognitive impairment in patients with breast cancer: a prospective study[J]. Support Care Cancer, 2022, 30(2): 1807-1814.

[21] HUANG Z, FENG Y, ZHANG Y, et al. Enhancing axonal myelination: clemastine attenuates cognitive impairment in a rat model of diffuse traumatic brain injury[J]. Transl Res, 2024, 268: 40-50.

[22] LOMELI N, DI K, CZERNIAWSKI J, et al. Cisplatin-induced mitochondrial dysfunction is associated with impaired cognitive function in rats[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 102: 274-286.

[23] CROSS C, DAVIES M, BATEMAN E, et al. Fibre-rich diet attenuates chemotherapy-related neuroinflammation in mice[J]. Brain Behav Immun, 2024, 115: 13-25.

[24] RAGHU S V, KUDVA A K, RAO S, et al. Dietary agents in mitigating chemotherapy-related cognitive impairment (chemobrain or chemofog): first review addressing the benefits, gaps, challenges and ways forward[J]. Food Funct, 2021, 12(22): 11132-11153.

[25] WAHDAN S A, EL-DERANY M O, ABDEL-MAGED A E, et al. Abrogating doxorubicin-induced chemobrain by immunomodulators IFN-beta 1a or infliximab: insights to neuroimmune mechanistic hallmarks[J]. Neurochem Int, 2020, 138: 104777.

[26] LEVY M J F, BOULLE F, EMERIT M B, et al. 5-HTT independent