综　述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003769

白血病患儿癌症相关认知障碍前哨因子及其评估工具研究进展

曾　燕[1]，莫　霖[2]，陈泽方[1]，刘　涛[1]

（1.重庆医科大学护理学院/附属儿童医院护理部，重庆　400014；2.重庆医科大学国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室/附属儿童医院门诊部，重庆　400014）

【摘　要】癌症相关认知障碍是白血病患儿常见且严重的并发症，影响患儿远期生存质量，并对其学业、生活及社交产生不良影响。通过文献综述，本文总结出癌症相关认知障碍前哨因子包括失眠、焦虑、抑郁、大剂量甲氨蝶呤暴露、脑脊液中溶血磷脂酰胆碱水平降低，鞘磷脂浓度升高、MTHFR1298基因型以及肿瘤坏死因子α、白介素6、白介素8升高。目前有关前哨因子的评估工具缺乏敏感性及特异性，建议后续开展大样本、多中心研究验证以上指标对白血病患儿癌症相关认知障碍的精准预测性，实现早期干预，以提高患儿远期生存质量。

【关键词】白血病；认知障碍；癌症；儿童

【中图分类号】R47　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-10-04

Research advances in sentinel factors for cancer-related cognitive impairment and related assessment tools in children with leukemia

Zeng Yan[1], Mo Lin[2], Chen Zefang[1], Liu Tao[1]

(1. Chongqing Medical University School of Nursing/Department of Nursing, Children's Hospital of Chongqing Medical University; 2. National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders/Outpatient Department, Children's Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Cancer-related cognitive impairment is a common and serious complication in children with leukemia, which affects the quality of long-term survival and has adverse impact on their schooling, life, and socialization. Through a literature review, this article summarizes the sentinel factors for cancer-related cognitive impairment, including insomnia, anxiety, depression, high-dose methotrexate exposure, decreased lysophosphatidylcholine levels and elevated sphingomyelin concentrations in cerebrospinal fluid, MTHFR1298 genotype, and increases in inflammatory factors (TNF-α, IL-6, and IL-8). The existing assessment tools for sentinel factors lack sensitivity and specificity, and subsequent large-sample multicenter studies should be conducted to validate the accuracy of the above indicators in predicting cancer-related cognitive impairment in children with leukemia, so as to achieve early intervention and improve the quality of long-term survival.

【Key words】leukemia; cognitive impairment; cancer; children

癌症是全世界儿童死亡的主要原因[1]，已成为国家重大公共卫生问题[2-3]。柳叶刀的最新研究显示，2018年至2020年中国共有121 145名儿童和青少年被诊断为癌症，平均发病率为126.48/百万，呈逐年上升趋势[2]。急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL）是儿童期最常见的恶性肿瘤性疾病。随着医疗技术的进步以及化疗方案的不断改善，我国ALL患儿的5年总体生存率达到90%[4]，意味着长期获得完全缓解的ALL患儿数量在不断增加[5]。癌症相关认知障碍（cancer-related cognitive impairment，CRCI）是白血病患儿常见且严重的并发症，生存者中大约20%~40%患儿

作者介绍：曾　燕，Email：zengy0205@163.com，
研究方向：儿童肿瘤护理、心理社会及生存质量研究。
通信作者：莫　霖，Email：molin999@126.com。
基金项目：国家自然科学基金面上资助项目（编号：72474040）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250224.1146.006（2025-02-25）

发生CRCI[6-7]。相关研究表明[5]，10.0%~42.8%的白血病等癌症患儿出现轻、中度智力障碍，神经认知缺陷的发生率也比同龄正常儿童高出3倍，严重者出现记忆障碍或早发性痴呆[6]，患儿的生存质量及预后受到极大威胁，给国家、社会及家庭带来沉重负担[8]。此外，认知能力的下降影响患儿治疗依从性，从而影响治疗策略与治疗效果[9]。

癌症相关认知功能障碍已成为癌症及其放化疗中最受关注的不良反应之一。在临床工作中，准确、及时评估和管理癌症患者的认知功能障碍对延缓其进展及提高其远期质量至关重要，而儿童正处于生长发育的关键周期。因此，临床医务人员能否正确选择评估工具，是识别患儿是否存在癌症相关认知功能障碍的关键所在。目前癌症相关认知功能障碍的评估工具众多，如高敏感认知筛查量表、简易智能精神状态检查量表、中文版癌症患者功能评估—认知功能量表等，但目前国内有关癌症相关认知功能障碍的相关研究较少，评估工具多集中于成人，此类量表在国内的适用性仍有待验证[10]。神经心理学测试被视为评估认知障碍的金标准，但其复杂性、可行性、成本效益会限制其在日常护理中的实用性。因此，若能对白血病患儿癌症相关认知障碍前哨因子进行评估，早期发现并对其进行干预，可有效延缓其发展进程，改善患儿预后。基于此，本文对白血病患儿癌症相关认知障碍的前哨因子及其评估工具研究进展进行综述。

1 相关概念

1.1 CRCI概念

CRCI是一种由不同类型肿瘤或常见的化疗、放疗、手术治疗等抗肿瘤治疗措施导致的并发症，主要表现为认知功能改变，包括记忆力、注意力、执行能力以及处理问题的速度下降或能力缺失[11]。CRCI特征因患者而异，也随病程而不同，严重程度通常为轻度至中度，并可在治疗后持续数月或数年[12]。

1.2 前哨因子概念

前哨因子的概念和前哨症状相似，前哨症状在症状群中起指导和标记的作用，该症状提示在症状群内还有同时存在的其他相关症状，能促发症状群内其他症状的产生或加重[13]。而前哨因子的可参考指标更广，不仅包含症状的评估，还包括疾病中较早出现并能预测导致其他症状的产生或加重的标志性体征或异常指标[14]。

2 研究进展

2.1 CRCI前哨因子研究进展

CRCI的前哨因子与治疗不良反应极为相似，涉及生物学、医学、心理学、神经科学等多个领域的复杂问题。前人研究发现[15]，睡眠障碍、焦虑、抑郁是CRCI潜在的前哨因子，但癌症治疗引起的各种不舒适也会出现焦虑、抑郁和睡眠障碍，导致CRCI易被忽视。另有学者探索了大剂量甲氨蝶呤（high dose methotrexate，HD-MTX）暴露是神经认知功能损害的潜在前哨因子[16]，低浓度的脑脊液氧化磷脂酰胆碱会影响患者记忆力[17]，1298CC基因型患儿在诱导期鞘注甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）后脑脊液磷酸化tau蛋白水平明显升高，且与成年后操作智商降低有关[18]，炎症因子升高可能是驱动急性淋巴白血病患儿长期生存者注意力障碍和神经行为症状的关键病理生理机制[19]。

2.1.1 失眠 失眠已被证明会导致癌症患者出现认知障碍[15]。脑源性神经营养因子（brain derived neurotrophic factor，BDNF）下降是其机制之一，血清BDNF是与认知功能相关的神经生长因子，可调节神经元存活、分化、生长发育，促进损伤后再生修复及保护，血清BDNF水平下降可导致患儿出现神经认知障碍，这一点在曾锦鸿等[20]的研究中得到证实。Rahmani M等[21]发现，BDNF可介导与睡眠有关的大脑记忆处理功能，失眠可作为外部应激源影响海马BDNF下调，中断额叶皮质BDNF表达，使血清BDNF表达水平降低，进而导致认知障碍。

黄慧玲和王明秀[22]研究表明，患病经历使患儿身心承受较大压力，医院的陌生环境以及各种治疗操作容易使患儿产生恐惧、焦虑情绪，无法在病房安心入睡。而睡眠质量下降是导致患儿出现认知障碍的原因之一，提示医护人员应重视白血病患儿睡眠状况的评估与干预，通过改善睡眠缓解患儿认知损害进展，以提高患儿远期生活质量。

2.1.2 焦虑、抑郁 与上述Rahmani M等[21]的发现相关，焦虑、抑郁导致认知障碍的机制与睡眠剥夺有关。睡眠剥夺（sleep deprivation，SD）在大脑中造成氧化损伤导致焦虑样行为和抑郁，从而进一步诱发回避行为和延迟反应时间。Vecsey CG等[23]研究表明，睡眠剥夺对认知功能的损害是其引起海马区长时程增强（long-term memory potentiation，LTP）的结果，睡眠剥夺已被证明会损害海马依赖性记忆任务，进而影响认知功能。由此可见，患儿睡眠质量下降会致焦虑、抑郁，而焦虑、抑郁又会反过来影响患儿睡眠质量，恶性循环，加重患儿认知损害。因此，应将患儿的睡眠与情绪看作整体，从整体上进行评估与干预，达到1+1>2的改善效果。

2.1.3 大剂量甲氨蝶呤暴露 研究发现大剂量甲氨蝶呤能影响脑白质髓鞘化进而影响脑白质完整性，MTX可逆地抑制二氢叶酸还原酶，并导致5-甲基四氢叶酸减少[16,24]。5-甲基四氢叶酸是循环叶酸的主要形式，也是同型半胱氨酸再甲基化为甲硫氨酸的共底物。同型半胱氨酸和兴奋性氨基酸的积累对内皮细胞有毒性，并使神经元对氧化损伤敏感，最终导致髓鞘合成减少和神经元死亡[25]，且大剂量甲氨蝶呤可穿过血脑屏障[26]，因此处于发育期的儿童，尤其是5岁以下

的儿童神经功能易受影响[27]。Liu W 等[28]研究也表明，接受甲氨蝶呤高浓度静脉注射和鞘内治疗的患者存在长期神经认知缺陷的风险。

甲氨蝶呤是二氢叶酸还原酶抑制剂，通过拮抗叶酸发挥药理作用[29]。HD-MTX 的抗肿瘤疗效明显高于常规剂量，神经毒性也最为突出[30]。亚叶酸钙是叶酸在体内的活化形式，可用作 MTX 解毒剂。指南和专家共识指出[29-30]，合理的亚叶酸钙解毒时机至关重要，解毒过早会降低其抗肿瘤作用，而解毒过晚则会影响患儿神经发育，出现认知障碍，影响患儿远期生存质量。因此，临床护理工作中，应严格遵守指南及相关规定，密切关注患儿甲氨蝶呤血药浓度，遵医嘱应用亚叶酸钙解毒，将甲氨蝶呤的神经毒性降到最低。

2.1.4 脑脊液中溶血磷脂酰胆碱水平降低，鞘磷脂浓度升高 鞘磷脂（sphingomyelin，SM）和溶血磷脂酰胆碱（lysophosphatidylcholine，LPC）是神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞髓鞘细胞膜的关键组成部分，是髓鞘发育和脱髓鞘的敏感指标，LPC 可诱导脱髓鞘[31]，而脱髓鞘则会损害轴突传导并阻断轴突的营养支持，最终导致认知功能缺陷。Godoy PBG 等[17]发现，记忆功能较差的 ALL 患儿脑脊液中溶血磷脂酰胆碱水平较低，鞘磷脂浓度较高，与 Krull KR 等[32]的研究结果一致。因此，后续可结合多学科研究患儿脑脊液指标与认知障碍之间的关联，以进一步明确认知障碍发生发展机制，为后续评估患儿 CRCI 提供有效依据。

2.1.5 MTHFR1298 基因型 Elens I 等[18]发现，鞘内注射甲氨蝶呤后，儿童脑脊液中的神经病理学标志物 Tau 和 pTau 显著增加，而治疗期间脑脊液中 Tau 和 pTau 的浓度受儿童特定 MTHFR1298 基因型的影响。甲氨蝶呤诱导的脑脊液 Tau 水平升高与中枢神经系统叶酸降低有关。叶酸可减少甲氨蝶呤对白血病患儿的神经认知损害，而甲氨蝶呤可增加肾叶酸排泄，抑制脑脊液对叶酸的摄取。补充叶酸后，脑脊液 Tau 水平明显下降[18]。由此可见，甲氨蝶呤治疗的神经毒性不仅与竞争性抑制二氢叶酸还原酶导致叶酸降低有关，还与患儿基因型相关。因此，未来可开展遗传学与认知障碍相关的研究，多方面验证其机制，为后续干预研究的开展提供靶点。

2.1.6 肿瘤坏死因子-α、白介素-6 和白介素-10 升高 大量研究表明[33-37]，炎症的神经-免疫相互作用是 CRCI 的核心机制之一。促炎细胞因子的增加会降低血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）的完整性使神经毒素可渗透[26]，导致学习和记忆过程的关键区域（如海马体）的代谢减少，进而影响认知功能。

已有研究证实，癌症患者循环促炎因子如白细胞介素-6（interleukin 6，IL-6）[33]、白细胞介素-10（interleukin 10，IL-10）[35]和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor α，TNF-α）[36-37]的升高与 CRCI 有关[34]。同时，崔丽丽等[38]研究发现，细胞因子如白介素-17（interleukin 17，IL-17）可刺激细胞产生白细胞介素-1（interleukin 1，IL-1）和 TNF-α，IL-17 与 TNF-α 相互协同，激活 IL-6 和白细胞介素-8（interleukin 8，IL-8），IL-1 和 IL-6 可通过血-脑脊液屏障，调节迷走神经，影响中枢神经系统进而导致神经认知功能改变。白介素和肿瘤坏死因子升高既可以表示机体受到肿瘤或炎症的侵扰，但同时，二者也有抗肿瘤的效应。因此，在未来可开展大样本、高质量的研究，以明确其含量升高与认知障碍发生的内在联系，为后续临床认知障碍检测指标提供有力证据。

2.2 CRCI 前哨因子评估工具研究进展

2.2.1 神经心理学评估 失眠、焦虑、抑郁等前哨因子多由量表进行评估。目前针对儿童的睡眠评估量表较多，国内应用较广的有儿童睡眠习惯问卷（children's sleep habits questionnaire，CSHQ）及儿童睡眠障碍量表（sleep disturbance scale for children，SDSC）。其中 SDSC 的年龄范围是 6～16 岁，适合有一定表达能力及认知清晰的儿童。我国学者对量表进行内部一致性信度、信度及因子分析检验，结果认为 SDSC 能够全面、详细地评估学龄前儿童的睡眠问题，可作为早期筛查的定量评估工具，但仍需在未来开展更大样本常模及界值研究[39]。多数文献表明 CSHQ 适用于 4~12 岁的儿童，但参考国家卫生健康委员会 2017 年发表的儿童睡眠卫生指南[40]可发现，CSHQ 也适用于对 3~5 岁儿童睡眠进行评估。有研究者在全国 20 457 名小学生中考察了中文版 CSHQ，显示 CSHQ 中文版具有较好的信度和效度[41]。针对儿童的焦虑量表有 Spence 儿童焦虑量表简版，适用于 8~13 岁的儿童。有学者对福建地区 719 位中学生的量表测验数据，评价了 Spence 儿童焦虑量表简版的信效度，认为该量表可作为儿童焦虑的临床评估工具，信效度较好[42]。而用于评估儿童抑郁状态的量表较少，目前较为通用的为儿童抑郁量表，适用于 7~17 岁儿童。该量表在重庆 56 所小学共 30 536 人中进行信效度的检验，结果认为该量表的信效度较好[43]，但量表结构稳定性较差，易受多种因素影响，有待后续进行常模比较后进一步优化。具体内容见表 1。

2.2.2 生物标志物检测 炎症因子通常通过抽取外周静脉血的方式进行检测[44]，但目前有关研究较少。一方面由于国内对患儿癌症相关认知障碍的关注度较低，对其与 CRCI 之间的联系不够重视；另一方面炎症因子检测不属患儿治疗中常规必查项目，开展此类需侵入性操作研究恐涉及伦理审查问题。

患儿进行大剂量甲氨蝶呤治疗后，需监测甲氨蝶呤实际治疗后的血药浓度（C_{MTX}），以评估是否达到预期的治疗浓度范围，并据此指导药物剂量的优化，确保 C_{MTX} 在安全有效的治疗范围内。因此，指南建议[29]，在静脉滴注结束时以及结束后的 24、48 和 72 h 应各监测 1 次 C_{MTX}。甲氨蝶呤的药代动力学存在个体差异，主要受相关代谢酶和转运体基因多态性

表1 儿童神经心理学评估量表

量表名称	适用范围	测评内容	结果判定
儿童睡眠习惯问卷（CSHQ）	3~12岁	根据过去4周中儿童的睡眠情况，选择比较典型的1周进行问卷填写	界值点为41分
简体中文版儿童睡眠问卷（PSQ）	2~18岁	睡眠呼吸暂停综合征	问卷中7个及以上阳性症状为儿童睡眠呼吸暂停综合征的筛查标准
儿童睡眠障碍量表（SDSC）	6~16岁	过去6个月中睡眠障碍的发生情况	总分值需转换，当>70时认为儿童有睡眠障碍症状。总分和6个维度得分越高，表明睡眠障碍程度越高
Spence儿童焦虑量表简版（SCAS-S）	8~13岁	分离焦虑、社交恐惧、惊恐障碍、躯体伤害恐惧、广泛性焦虑	得分越高，表明焦虑情绪越严重
儿童抑郁量表	7~17岁	负面情绪、人际问题、效能低下、快感缺乏和负性自尊	总分在0~54分范围内，得分越高表明抑郁水平越高

的影响。因此，基因检测对于个体化使用大剂量甲氨蝶呤治疗至关重要。MTHFR基因突变可能导致酶活性降低和叶酸代谢障碍，影响MTX的效果，但目前缺乏直接证据证明基因检测能改善HD-MTX的治疗效果。因此，有条件的医疗机构可考虑进行MTHFR相关基因检测并对其进行验证。对血液肿瘤患者，也有中等证据支持检测1298A>C（rs1801131）基因多态性[29]。

脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）是神经营养因子的重要成员，可调节突触可塑性和神经传递，在学习、记忆和认知中起关键作用[45]。近年来，许多研究也关注到了BDNF对认知障碍的预测作用，如陈莹等[46]研究发现，阿尔茨海默症患者血清BDNF水平下降与认知功能障碍严重程度相关。Ng D等[47]对癌症患者的BDNF生物标志物与认知功能之间的联系进行系统综述，结果表明，BDNF是CRCI的潜在监测生物标志物。以上检测需通过临床检测技术进行，虽有较高的准确度，但经济成本较高，目前尚未广泛应用。

3 结 语

本研究通过综述总结得出，失眠、焦虑、抑郁、大剂量甲氨蝶呤暴露、脑脊液中溶血磷脂酰胆碱水平降低，鞘磷脂浓度升高、MTHFR1298基因型以及炎症因子（TNF-α、IL-6、IL-8）升高是CRCI的潜在前哨因子。但本文纳入的研究样本量较少，在一定程度上可能造成偏倚，影响研究结果的普遍性和准确性。诸多学者对CRCI的潜在前哨因子进行了系列探索与尝试，但CRCI的早期识别需要融合多种因素综合分析判断，目前针对癌症相关认知障碍前哨因子的评估多为量表，其主观性较强，而生物标志物及神经影像学技术的准确度较高，但评估成本较大。因此，可考虑通过跨学科合作，整合不同领域的知识和技术，进一步明确白血病患儿CRCI前哨因子并实现对其进行量化评估。将前哨因子作为干预的切入点有助于早期识别与精准预测CRCI发生，基于此，后续可开展大样本、多中心的研究，验证以上指标是否能对白血病患儿CRCI进行精准预测，以早期评估CRCI并对其进行干预，提高患儿远期生存质量。

参 考 文 献

[1] Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(6): 719-731.

[2] Ni X, Li Z, Li XP, et al. Socioeconomic inequalities in cancer incidence and access to health services among children and adolescents in China: a cross-sectional study[J]. Lancet, 2022, 400(10357): 1020-1032.

[3] Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. Lancet, 2020, 395(10230): 1146-1162.

[4] 汤静燕. 儿童常见肿瘤诊断治疗的进步[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2020, 25(6): 313-315.
Tang JY. Progress in diagnosis and treatment of common tumors in children[J]. J China Pediatr Blood Cancer, 2020, 25(6): 313-315.

[5] 覃李娇, 麦惠容. 急性淋巴细胞白血病儿童认知功能损害的临床研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(3): 315-320.
Qin LJ, Mai HR. Recent research on cognitive impairment in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2023, 25(3): 315-320.

[6] Kızılocak H, Okcu F. Late effects of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors[J]. Tjh, 2019, 36(1): 1-11.

[7] Hardy KK, Kairalla JA, Gioia AR, et al. Impaired neurocognitive functioning 3 months following diagnosis of high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group[J]. Pediatr Blood Cancer, 2023, 70(7): e30350.

[8] Brinkman TM, Ness KK, Li ZH, et al. Attainment of functional and social independence in adult survivors of pediatric CNS tumors: a report from the st Jude lifetime cohort study[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(27): 2762-2769.

[9] Alatawi Y, Hansen RA, Chou C, et al. The impact of cognitive im-

pairment on survival and medication adherence among older women with breast cancer[J]. Breast Cancer, 2021, 28(2): 277-288.

[10] 张 营, 孟英涛, 尚美美, 等. 癌症相关认知功能障碍评估和管理的证据总结[J]. 护理学报, 2022, 29(3): 52-56.
Zhang Y, Meng YT, Shang MM, et al. Best evidence summary of assessment and management of cancer-related cognitive impairment[J]. J Nurs China, 2022, 29(3): 52-56.

[11] Semendric I, Pollock D, Haller OJ, et al. "Chemobrain" in childhood cancer survivors-the impact on social, academic, and daily living skills: a qualitative systematic review[J]. Support Care Cancer, 2023, 31(9): 532.

[12] De Rosa N, Della Corte L, Giannattasio A, et al. Cancer-related cognitive impairment (CRCI), depression and quality of life in gynecological cancer patients: a prospective study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 303(6): 1581-1588.

[13] 刘 颖, 曾 裕, 吕俭霞, 等. 癌症患者前哨症状的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2024, 37(3): 259-263.
Liu Y, Zeng Y, Lü JX, et al. Research progress of sentinel symptoms in cancer patients[J]. J Cancer Contr Treat, 2024, 37(3): 259-263.

[14] 陈庆梅, 崔妙玲, 麻月娥, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者症状群及前哨症状的调查研究[J]. 中华护理杂志, 2022, 57(23): 2891-2897.
Chen QM, Cui ML, Ma YE, et al. Investigation of symptom clusters and sentinel symptoms in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin J Nurs, 2022, 57(23): 2891-2897.

[15] Bai L, Yu EY. A narrative review of risk factors and interventions for cancer-related cognitive impairment[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(1): 72.

[16] 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.

[17] 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.

[18] Elens I, Deprez S, Billiet T, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase A1298C polymorphisms influence the adult sequelae of chemotherapy in childhood-leukemia survivors[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0250228.

[19] Huang HH, Chang JC, Liu HC, et al. Handgrip strength, tumor necrosis factor-α, interlukin-6, and visfatin levels in oldest elderly patients with cognitive impairment[J]. Exp Gerontol, 2020, 142: 111138.

[20] 曾锦鸿, 仇书要, 刘大波. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停与相关神经认知功能障碍[J]. 广东医学, 2024, 45(3): 274-279.
Zeng JH, Qiu SY, Liu DB. Obstructive sleep apnea in children and associated neurocognitive impairment[J]. Guangdong Med J, 2024, 45(3): 274-279.

[21] Rahmani M, Rahmani F, Rezaei N. The brain-derived neurotrophic factor: missing link between sleep deprivation, insomnia, and depression[J]. Neurochem Res, 2020, 45(2): 221-231.

[22] 黄慧玲, 王明秀. 急性白血病患儿的睡眠紊乱与疲乏的相关性探讨[J]. 世界睡眠医学杂志, 2020, 7(8): 1376-1377.
Huang HL, Wang MX. Investigation on the correlation between sleep disturbance and fatigue of children with acute leukemia[J]. World J Sleep Med, 2020, 7(8): 1376-1377.

[23] Vecsey CG, Huang T, Abel T. Sleep deprivation impairs synaptic tagging in mouse hippocampal slices[J]. Neurobiol Learn Mem, 2018, 154: 136-140.

[24] 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.

[25] Daetwyler E, Bargetzi M, Otth M, et al. Late effects of high-dose methotrexate treatment in childhood cancer survivors-a systematic review[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 267.

[26] Murillo LC, Sutachan JJ, Albarracín SL. An update on neurobiological mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI)[J]. Toxicol Rep, 2023, 10: 544-553.

[27] 邹东方, 文飞球, 于 洁. 急性白血病化疗对儿童认知功能影响评估的研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(10): 791-795.
Zou DF, Wen FQ, Yu J. Research progress in the evaluation of the impact of chemotherapy for childhood acute[J]. Chin J Pract Pediatr, 2015, 30(10): 791-795.

[28] 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.

[29] 宋再伟, 刘 爽, 赵荣生, 等. 《中国大剂量甲氨蝶呤循证用药指南》解读[J]. 中国药房, 2022, 33(16): 2032-2039.
Song ZW, Liu S, Zhao RS, et al. Interpretation for evidence-based practice guideline of medication therapy of high-dose methotrexate in China[J]. China Pharm, 2022, 33(16): 2032-2039.

[30] 大剂量甲氨蝶呤亚叶酸钙解救疗法治疗恶性肿瘤专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(15): 761-767.
Expert consensus on high-dose methotrexate calcium folinate rescue therapy for malignant tumors[J]. China Cancer Clinic, 2019, 46(15): 761-767.

[31] Wang Y, Sadike D, Huang B, et al. Regulatory T cells alleviate myelin loss and cognitive dysfunction by regulating neuroinflammation and microglial pyroptosis *via* TLR4/MyD88/NF-κB pathway in LPC-induced demyelination[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 41.

[32] Krull KR, Hockenberry MJ, Miketova P, et al. Chemotherapy-related changes in central nervous system phospholipids and neurocognitive function in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(3): 535-540.

[33] Oppegaard K, Harris CS, Shin J, et al. Cancer-related cognitive impairment is associated with perturbations in inflammatory pathways

[J]. Cytokine，2021，148：155653.

[34] Janelsins MC，Lei LL，Netherby-Winslow C，et al. Relationships between cytokines and cognitive function from pre- to post-chemotherapy in patients with breast cancer[J]. J Neuroimmunol，2022，362：577769.

[35] Chen VC，Lin CK，Hsiao HP，et al. Effects of cancer，chemotherapy，and cytokines on subjective and objective cognitive functioning among patients with breast cancer[J]. Cancers，2021，13(11)：2576.

[36] Luo JH，Liu RQ，Luo YY，et al. The high burden of symptoms associated with cognitive impairment in lung cancer patients：a latent class analysis[J]. Asia Pac J Oncol Nurs，2023，10(4)：100200.

[37] Lange M，Joly F，Vardy J，et al. Cancer-related cognitive impairment：an update on state of the art，detection，and management strategies in cancer survivors[J]. Ann Oncol，2019，30(12)：1925-1940.

[38] 崔丽丽，王燕侠，王永军，等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征导致儿童神经认知功能损伤的研究进展[J]. 中国现代医生，2024，62(2)：116-119.

Cui LL，Wang YX，Wang YJ，et al. Research progress of neurocognitive impairment in children caused by obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. China Mod Dr，2024，62(2)：116-119.

[39] 陈先睿，林晓霞，徐 萍，等. 中文版学龄前儿童睡眠障碍量表的信效度检验[J]. 中国全科医学，2023，26(3)：313-320.

Chen XR，Lin XX，Xu P，et al. Reliability and validation of a Chinese version of the sleep disturbance scale for children in preschoolers[J]. Chin Gen Pract，2023，26(3)：313-320.

[40] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 0岁~5岁儿童睡眠卫生指南[EB/OL]. [2024-06-30]. http://www.nhc.gov.cn/wjw/fyjk/201710/e63c5fc4c3d74daf9f5234150c4f400a.shtml.

National Health Commission of the People's Republic of China. Sleep hygiene guidelines for children aged 0-5 Years[EB/OL]. [2024-06-30]. http://www.nhc.gov.cn/wjw/fyjk/201710/e63c5fc4c3d74daf9f5234150c4f400a.shtml.

[41] 李生慧，金星明，沈晓明，等. 儿童睡眠习惯问卷中文版制定及测量性能考核[J]. 中华儿科杂志，2007，45(3)：176-180.

Li SH，Jin XM，Shen XM，et al. Development and psychometric properties of the Chinese version of children's sleep habits questionnaire[J]. Chin J Pediatr，2007，45(3)：176-180.

[42] 王琳琳，江 琴. 简版Spence儿童焦虑量表的信效度检验及其在福建省留守初中生中的应用[J]. 中国临床心理学杂志，2021，29(5)：943-947.

Wang LL，Jiang Q. Reliability and validity of the spence children's anxiety scale short version and its application in the left-behind secondary middle school students in Fujian Province[J]. Chin J Clin Psychol，2021，29(5)：943-947.

[43] 田伊瑶，洪 素，黄凯欣，等. 儿童抑郁量表中文版在重庆市6~13岁小学生中的应用效果[J]. 陆军军医大学学报，2023，45(3)：272-276.

Tian YY，Hong S，Huang KX，et al. Validity and reliability of Children's Depression Inventory among primary school students in Chongqing[J]. J Third Mil Med Univ，2023，45(3)：272-276.

[44] 倪红艳，陈 云，张其兵，等. 电针对老年病人下肢骨科手术围术期认知功能及炎症因子的影响[J]. 实用老年医学，2024，38(9)：944-947.

Ni HY，Chen Y，Zhang QB，et al. Effects of electroacupuncture on cognitive function and inflammatory factors in elderly patients undergoing lower limb orthopedic surgery during the perioperative period[J]. Pract Geriatr，2024，38(9)：944-947.

[45] 曲浩然，尹安琪，张利东. 围术期神经认知障碍脑源性生物标志物的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志，2023，39(10)：1083-1087.

Qu HR，Yin AQ，Zhang LD. Research progress of brain-derived biomarkers of perioperative neurocognitive disorder[J]. J Clin Anesthesiol，2023，39(10)：1083-1087.

[46] 陈 莹，吴景竹，彭 玲，等. 老年阿尔茨海默病患者脑源性营养因子与认知功能、日常社会能力和神经精神症状的关系[J]. 现代实用医学，2023，35(3)：357-359.

Chen Y，Wu JZ，Peng L，et al. The relationship between brain-derived neurotrophic factor(BDNF) and cognitive function，daily social ability，and neuropsychiatric symptoms in elderly Alzheimer's disease patients[J]. Mod Pract Med，2023，35(3)：357-359.

[47] Ng DQ，Chan D，Agrawal P，et al. Evidence of brain-derived neurotrophic factor in ameliorating cancer-related cognitive impairment：a systematic review of human studies[J]. Crit Rev Oncol，2022，176：103748.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

曾 燕，莫 霖，陈泽方，等. 白血病患儿癌症相关认知障碍前哨因子及其评估工具研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(4)：482-487.