

论 著

乳腺癌术前化疗过程中
脑静息态功能活动与类
淋巴功能改变及相关性
分析*

何 旋¹ 李翠荣¹ 王艾博²
王 伟^{1,*}

1.首都医科大学附属北京康复医院康复
放射科(北京 100144)

2.天津医科大学肿瘤医院放射科
(天津 300060)

【摘要】目的 探究女性乳腺癌患者术前新辅助化疗后脑静息态功能和类淋巴功能变化及其之间的相关性。方法 40名健康女性被试及80名女性乳腺癌患者被纳入本次研究,乳腺癌患者均进行术前新辅助化疗。应用MMSE、DSST和FACT-CogPCI评分评估被试认知功能。应用rsfMRI获取反映大脑功能活动的ALFF指标。应用DTI-ALPS技术获取反映脑类淋巴功能的ALPS指数。分析乳腺癌患者化疗前后ALFF及ALPS变化,分析各指标与认知评分之间的相关性,并分析ALFF与ALPS之间的相关性情况。结果 乳腺癌患者化疗后MMSE、DSST及FACT-CogPCI评分均减低($P<0.05$)。化疗后,左侧颞极中部、左侧丘脑腹外侧核及右侧顶后中回团块ALFF值减低,双侧颞叶、枕叶及顶叶多个脑区的ALFF值与FACT-CogPCI评分呈正相关($p_{FDR-C}<0.001$)。化疗后ALPS指数相比正常被试增高(1.42 ± 0.29 vs 1.56 ± 0.24 , $P=0.011$),同时ALPS指数与FACT-CogPCI评分呈正相关($r = 0.241$, $P=0.04$)。与此同时化疗后左侧舌状回ALFF值与ALPS指数呈正相关($r = 0.69$, $P<0.001$)。结论 研究结果提示,大脑功能活动和类淋巴引流均参与化疗后认知功能改变的过程,同时两者存在相关性。

【关键词】化疗相关认知损伤;
静息态脑功能磁共振;
弥散张量成像;低频振幅;
脑类淋巴功能

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】首都医科大学附属北京康复医院引进
人才科研启动基金项目(2022R-01)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.05.005

Resting-state Brain Functional Activity
and Glymphatic Function Changes during
Neoadjuvant Chemotherapy for Breast
Cancer and Correlation Analysis*

HE Xuan¹, LI CUI-rong¹, WANG Ai-bo², WANG Wei^{1,*}.

1.Department of Rehabilitation Radiology, Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital
Medical University, Beijing 100144, China

2.Department of Radiology, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Tianjin 300060, China

ABSTRACT

Objective This study aimed to investigate the changes in cognitive function, brain resting state function, and glymphatic function in female breast cancer patients before and after neoadjuvant chemotherapy, as well as explore the correlations between these variables. **Methods** A total of 40 healthy female subjects and 80 female breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy were included in the study. Cognitive function was assessed using MMSE, DSST, and FACT-CogPCI scores. rsfMRI was employed to measure the ALFF, reflecting brain function. The Diffusion Tensor Imaging ALPS technique was used to assess the ALPS index, reflecting brain glymphatic function. Changes in ALFF and ALPS before and after chemotherapy in breast cancer patients were analyzed. The correlation between each indicator and cognitive scores was examined, as well as the correlation between ALFF and ALPS. **Results** After chemotherapy, breast cancer patients showed a decrease in MMSE, DSST, and FACT-CogPCI scores ($P<0.05$). ALFF values decreased in the left middle temporal pole, left thalamus, and right posterior cingulate gyrus cluster. ALFF values in several brain regions, including bilateral temporal lobes, occipital lobes, and parietal lobes, were positively correlated with FACT-CogPCI scores ($p_{FDR-C}<0.001$). After chemotherapy, the ALPS index increased compared to normal subjects (1.42 ± 0.29 vs. 1.56 ± 0.24 , $P=0.011$), and the ALPS index was positively correlated with FACT-CogPCI scores ($r = 0.241$, $P=0.04$). Additionally, post-chemotherapy ALFF values in the left lingual gyrus were positively correlated with the ALPS index ($r = 0.69$, $P<0.001$). **Conclusion** The study results suggest that changes in both brain function and lymphatic drainage are involved in the cognitive function alterations after chemotherapy in breast cancer patients, and there exists a correlation between the two processes.

Keywords: Chemotherapy-related Cognitive Impairment; Resting State Functional Magnetic Resonance; Diffusion Tensor Imaging along Perivascular Space; Amplitude of Low Frequency Fluctuations; Brain Glymphatic Function

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,手术切除是目前主要的根治手段^[1]。近年来,随着手术前新辅助化疗的广泛应用,乳腺癌手术切除的成功率和根治率显著提高。然而,化疗过程中的副作用如恶心、呕吐和骨髓抑制依然是困扰患者的问题,不仅影响治疗效果,还降低了患者的生存质量^[2]。尤其值得关注的是,由于化疗引发的相关认知功能损害(chemotherapy-related cognitive impairment, CRCI)对患者康复产生严重的影响。许多乳腺癌患者(breast cancer patient, BCP)在化疗后所面临的认知功能方面的困扰,如记忆力下降、注意力不集中、思维灵活性减退等,通常相比其他肿瘤患者,症状更严重,持续时间更长。这些问题不仅影响了患者的日常生活和工作能力,还可能导致情绪波动和社交障碍,对患者心理和社会适应造成了重要挑战^[3-4]。通过分析大脑功能的变化规律,有助于深入了解乳腺癌化疗引起的认知功能改变的生理病理机制,对未来BCP化疗后认知功能损害的预防和康复具有重要意义。

静息态功能磁共振(resting state functional magnetic resonance, rsfMRI)能够分析大脑在非任务刺激状态下的活动情况,在过去二十年成为活体脑功能研究的重要方法,在认知功能、心理活动以及各类脑病机制研究中发挥了重要的作用,并在CRCI的研究中也得到广泛的应用。通常,低频波动幅度(amplitude of low frequency fluctuations, ALFF)作为rsfMRI中描述大脑活动情况的常用指标。在磁共振成像研究中特定区域ALFF的下调可能表明区域自发神经功能失调与较差的认知表现相关^[5]。在过去的研究中,应用rsfMRI发现化疗后左侧下颞额回、左侧下额回等多个脑区功能活动的改变与认知状态的损害程度存在密切的相关性,同时也发现某些大脑区域的功能过度激活可能参与了治疗性脑损伤的代偿过程^[6-7]。这些研究结果为我们更深入地理解CRCI及其康复过程提供了重要线索。

既往观点认为脑内缺乏淋巴系统,但随着近些年脑科学研究的深入,有证据表明脑内组织间液(intersitital fluid, ISF)引流在脑实质内的废物清除、营养物质转运以及信息物质传递等方面发挥了重要作用,类似于淋巴转运的功能,因此又被称为“类淋巴系统”^[8]。该系统的活动状态受到脑内星形胶质细胞及其终足表达的水通道蛋白

【第一作者】何 旋,女,初级护师,主要研究方向:影像护理及科研。E-mail: 13811093020@163.com

【通讯作者】王 伟,男,副主任医师,主要研究方向:磁共振脑成像及图像后处理。E-mail: medimawei@bjmu.edu.cn

4 (aquaporin-4, AQP4) 活性的调控, 被证实与睡眠调控、认知损害、脑发育以及各类退行性脑病的发生密切相关^[9-11]。脑类淋巴系统的发现为认知障碍的发生机制提供了全新的研究视角。2017年, 日本学者Shijin Naganawa首次应用弥散张量成像血管周围间隙测量技术(diffusion tensor imaging along perivascular space, DTI-ALPS)实现了对人脑类淋巴功能的无创新测量, 为类淋巴功能的临床研究提供了重要的方法探索^[12]。目前脑类淋巴功能与大脑活动的相关性在各类生理或脑病状态下均未见报道, 同时CRCI中脑类淋巴功能的变化特点及其与认知功能的相关性也有待于研究。因此本次研究将利用rsfMRI和DTI-ALPS技术研究BCP化疗前后脑功能和类淋巴功能变化特点及其与认知功能改变的相关性, 并分析脑功能和类淋巴功能的相关性。我们的研究发现将为未来进一步揭示CRCI脑机制和治疗方法的优化提供了有益的信息。

1 资料与方法

1.1 一般资料 40名正常女性健康被试(healthy participate, HP)(44.19±4.90岁)和80名女性BCP(44.58±5.51岁)被纳入本次研究基线(baseline, BS)。

入组标准包括: 年龄≥30岁, ≤70岁; 既往无器质性脑病及精神类疾病; 既往无认知功能减退症状; 近1年无手术麻醉史; 无糖尿病、高血压及心脏病等慢性疾病。80名乳腺癌患者均应用TAC方案(紫杉醇、阿霉素和葡萄糖醇酸环磷酰胺联合应用)进行术前新辅助化疗。

1.2 方法

1.2.1 认知评分 应用简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)、数字符号连线检验(digit symbol substitution test, DSST)和癌症治疗功能评估-认知功能及知觉认知功能障碍量表(functional assessment of cancer therapy-cognitive function perceived cognitive impairments, FACT-CogPCI)对HP和BCP化疗前后认知水平进行评价。认知评价时间点分别为入组当时、化疗前一周和化疗后两周。

1.2.2 磁共振图像采集、后处理及分析

(1)磁共振图像采集 应用首都医科大学附属康复医院康复放射科GE Signa Pioneer, 3.0T、8通道头线圈进行图像采集, 扫描时间约20分钟, 图像采集时间点分别为入组当时、化疗前一周和化疗后两周。(1)高分辨率T₁加权图像: 采用Fast Spoiled Gradient Recalled sequence序列, TR=7.3ms, TE=3.0ms, FA=11°, FOV=260×260mm², 矩阵=256×256, 层厚=1.2mm, 共196层连续矢状位层面; (2) rsfMRI: 采用梯度回波/平面回波成像序列, TR=2000ms, TE=30ms, FA=77°, FOV=240×240mm², 矩阵=64×64, 层厚=4mm, 层间距=0mm, 共获得200个时间点, 每个时间点扫描38层; (3): DTI图像: 采用平面回波序列, TR=6600ms, TE=89ms, MPG=60个方向, FOV=230×230mm², 矩阵=94×94, 层厚=3mm, b值取0和1000s/mm²。

(2)图像后处理 rsfMRI: 应用基于Matlab2020R的DEPAS 4.3 Edition (<http://rfmri.org/dpabi>)对rsfMRI图像进行预处理。首先将医学数字图像(digital imaging and communications in medicine, DICOM)数据图像转换为神经成像信息技术倡议格式文件(neuroimaging informatics technology initiative, NIFTI)。去除前10个扫描时间点图像。随后进行时间和头动校正, 以中间层(36层)为参考层面。根据每个被试的高分辨T₁WI进行空间归一化。然后, 执行平滑, 用4mm全宽半最大高斯核处理图像, 并对重采样图像进行空间平滑以减少空间噪声。如在扫描期间头部运动平移超过2毫米或旋转超过2°, 数据将被丢弃以进行质量控制。在0.01~0.08Hz的功率谱范围内提取ALFF值, 并在平均值中减去并除

以全脑体素偏差, 转换为z分布, 并最终归一化获取zALFF。

DTI: 应用FMRIB Software Library (FSL) toolkit(version6.0)(<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>)处理重建DTI图像。首先, 使用BET工具包(2.0版本)提取大脑, 分数强度阈值设置为0.3。使用FDT扩散工具包(2.0版)中的涡流函数对图像进行运动校正和涡流校正。对处理后的DTI图像进行张量拟合, 并生成FA、V1等参数图像。两名具有5年以上诊断经验的放射科医生确认左侧侧室附近的投射纤维和联合纤维的位置。在FSLeyes中于两组纤维中分别放置3mm×3mm的感兴趣区域(region of interest, ROI)。测量roi中三个方向的扩散系数, 并按公式(1)计算ALPS指数:

$$\text{ALPS} = \text{mean}(\text{Dxproj}, \text{Dxassoc}) / \text{mean}(\text{Dyproj}, \text{Dzassoc}) \quad (1);$$

其中Dxproj和Dxassoc分别是投影纤维和关联纤维区域内的x轴扩散系数, Dyproj是投影纤维区域内的y轴扩散系数, Dzassoc是关联纤维区域内的z轴扩散系数^[12]。

1.3 统计分析 应用SPSS 22(IBM, Armonk, NY)和SPM12(Statistical Parametric Mapping; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London UK)进行数据统计分析。应用ANOVA比较分析各组被试之间认知评分和类淋巴功能指标的差异, 组间比较采用tukey检验。应用Spearman分析认知评分与类淋巴功能参数之间的相关性。P<0.05为存在统计学意义。应用SPM12中ANOVA模型分析各组之间大脑功能活动参数的差异, 应用单样本T检验模型分析大脑功能活动参数与认知评分和类淋巴功能指标之间的相关性, 应用团块水平家族整体错误校正(family-wise error correction, FWE), p_{FWE-cluster}<0.001为存在统计学意义。

2 结果

2.1 化疗后认知评分改变 在HP、BS和化疗后, MMSE、DSST和FACT-CogPCI评分存在显著性差异($F_{\text{MMSE}} = 26.37, P_{\text{MMSE}} = 0.0003; F_{\text{DSST}} = 16.86, P_{\text{DSST}} = 0.0004; F_{\text{PCI}} = 15.67, P_{\text{PCI}} = 0.0017$)。具体表现为, 相比HP组, BCP的BS和化疗后的MMSE评分均明显减低(HP vs BS: 28.63 ± 0.87 vs $27.17 \pm 1.93, P = 0.0081$; HP vs 化疗后: 28.63 ± 0.87 vs $26.73 \pm 2.31, P < 0.0001$)。相比HP组, BCP化疗后的DSST评分明显减低(HP vs 化疗后: 52.64 ± 14.21 vs $47.64 \pm 12.31, P = 0.005$), 但BS中DSST评分尽管降低, 但未见显著差异($P > 0.05$)。与此同时, 相比HP组BCP的BS和化疗后的FACT-CogPCI评分均出现减低(HP vs BS: 32.6 ± 19.22 vs 22.70 ± 16.44 ; HP vs 化疗后: 32.6 ± 19.22 vs $17.98 \pm 12.17, P = 0.043$) (图1)。以上结果均提示化疗后BCP认知功能受损。

2.2 化疗后脑功能改变及与认知评分相关性 通过观察脑rsfMRI中ALFF指标的变化, 分析化疗前后大脑整体功能状态的激活和抑制情况。相比HP组, BCP的BS阶段, 右侧小脑、左侧丘脑的中间脑核及双侧顶叶中回等脑区ALFF值减低。化疗后, 左侧颞极中部、左侧丘脑腹外侧核及右侧顶后中回ALFF值相比HP组减低。(图2, 表1)。

化疗后, BCP双侧颞叶、枕叶及顶叶多个区域的ALFF值与FACT-CogPCI评分呈正相关(图3)。

2.3 化疗后脑类淋巴功能改变及与认知评分相关性 相比HP组, BCP化疗后ALPS指数增高(1.42 ± 0.29 vs $1.56 \pm 0.24, P = 0.011$)。而BS相比HP和化疗后均未见显著差异($P > 0.05$)。BCP中, 化疗前后ALPS指数均与FACT-CogPCI评分成正相关(BS: $r = 0.229, P = 0.04$; 化疗后: $r = 0.241, P = 0.04$) (图4)。

2.4 化疗后脑类淋巴功能与ALFF相关性 BCP的CH阶段, 左侧舌回ALFF值与ALPS指数呈正相关($r = 0.69, P < 0.001$) (图5)。

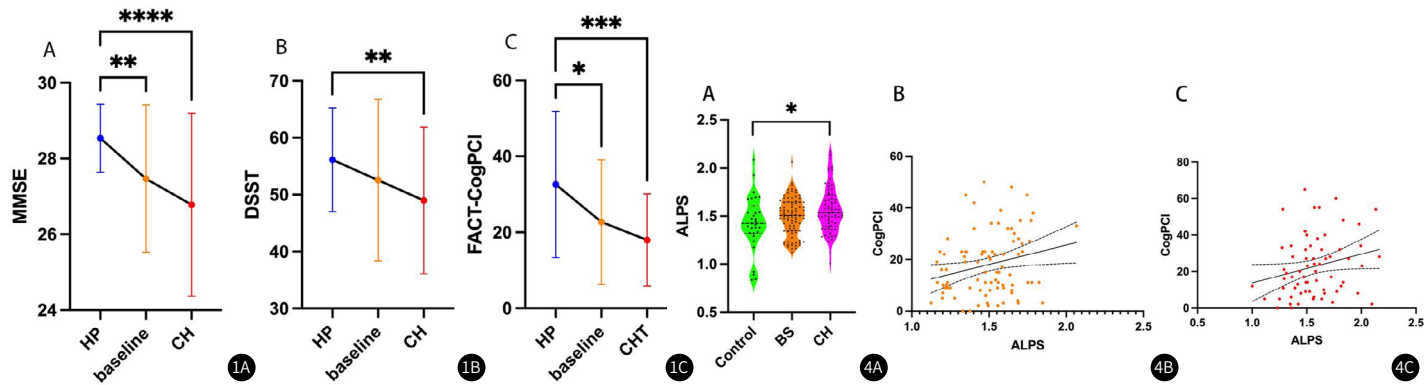


图1A-图1C BCP化疗前后认知变化；图1A BCP的BS和CH中MMSE评分相比HP明显减低。图1B BCP的化疗后DSST评分相比HP减低。图1C BCP的BS和化疗后中FACT-CogPCI评分相比HP减低。(CH/CHT, chemotherapy, 化疗后)
图4A-图4C 图4A BCP的CH中ALPS指数相比HP增高；图4B 化疗前ALPS指数与FACT-CogPCI评分呈正相关；图4C 化疗后ALPS指数与FACT-CogPCI评分呈正相关。

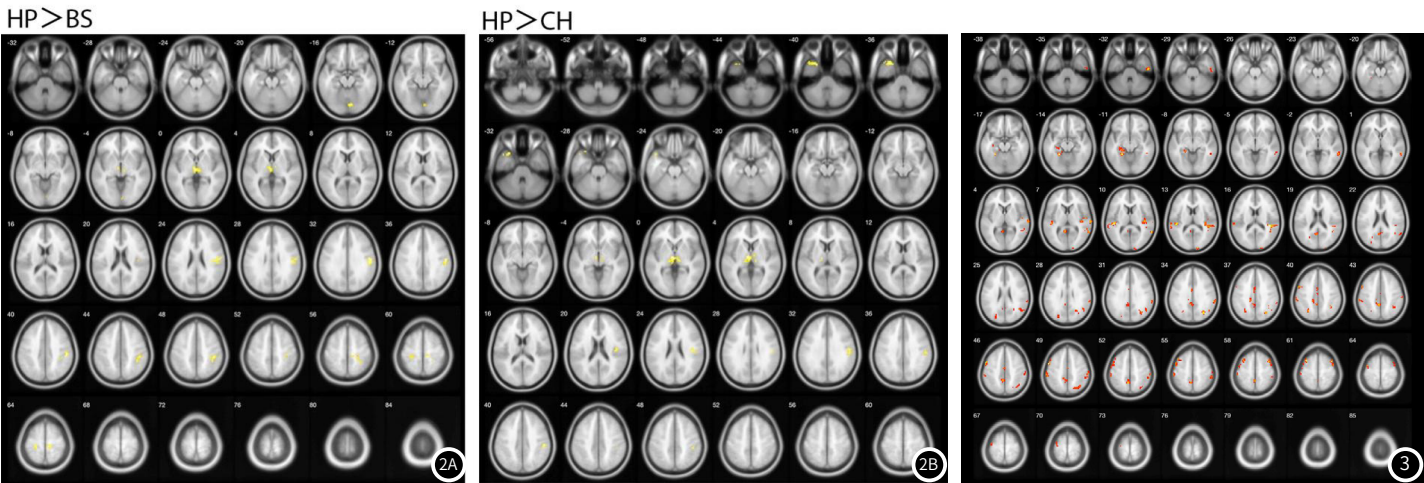


图2A-图2B 化疗前后ALFF值变化
图3 化疗后脑ALFF值与FACT-CogPCI评分相关性情况

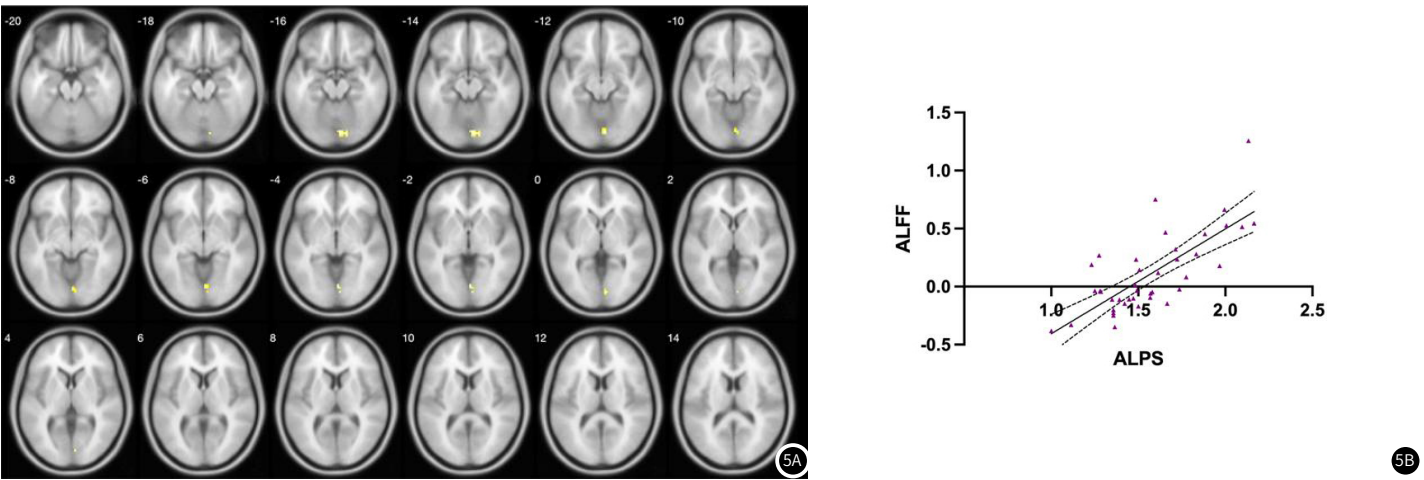


图5A-图5B 化疗后脑ALFF值与ALPS指数相关情况；图5A 化疗后左侧舌状回团块ALFF值与ALPS指数相关；图5B 散点图显示左舌状回ALFF值与ALPS指数呈正相关。

3 讨论

本次研究我们应用rsfMRI和DTI对女性乳腺癌新辅助化疗状态下大脑功能活动及类淋巴引流情况进行了分析,发现化疗后BCP的MMSE、DSST和FACT-CogPCI评分减低,提示化疗引起了BCP认知功能、执行力、注意力等功能的全面减低。大脑功能活动及类淋巴引流功能在化疗前后存在明显差异,两者均与化疗后BCP认知评分存在相关性,同时化疗后大脑功能活动与类淋巴引流功能存在相关性,以上结果提示化疗可以通过改变大脑区域功能活动和类淋巴引流功能影响BCP认知功能,同时在这个过程中大脑功能活动与类淋巴引流功能存在相互作用。

既往研究表明,大脑rsfMRI获取的ALFF值能够精确反映大脑功能活动状态,并与认知功能密切相关,尤其是颞叶的区域功能活动与认知功能的改变密切相关^[13-14]。在我们的研究中,我们发现化疗后BCP左侧颞极中部、左侧丘脑腹外侧核及右侧顶叶中回ALFF值明显减低,与既往研究结果基本一致。双侧颞叶、顶叶、枕叶及左侧前扣带回等多个与认知功能密切相关的区域ALFF值与FACT-CogPCI评分呈正相关,提示大脑部分的功能活动状态在化疗药物的作用下受到抑制,同时有多个大脑区域活动参与了认知功能改变。

目前为止,有大量研究表明脑类淋巴功能与认知功能存在密切的相关性,脑类淋巴功能的改变在多种衰老和退行性脑病相关的认知障碍发生过程中发挥了重要的作用^[15]。在大多数研究中,认知障碍人群均伴随着类淋巴功能的减退,导致脑细胞间营养、信息物质的传输和废物清除效能的降低,脑内微环境动态平衡的紊乱,继发脑细胞功能无法正常发挥,从而引发认知异常^[16]。同时在外周疼痛刺激下,部分脑细胞可以通过改变自身形态或ISF中的成分对类淋巴功能产生影响^[17]。因此在细胞层面脑类淋巴系统与大脑活动存在相互作用^[16]。与既往研究不同的是,本次研究中我们发现化疗后尽管BCP认知功能存在明显的减退,但类淋巴功能相比HP明显增高,同时与FACT-CogPCI评分呈正相关。有研究指出,CRCI是一种可逆性的认知损伤,部分患者的认知功能在化疗停止后会逐渐恢复。由此推测,化疗后增强的脑类淋巴功能不仅参与了认知功能的改变,也有可能在大脑功能活动抑制以及认知损伤后发挥了代偿功能并参与未来的认知恢复过程。除此之外我们还发现在化疗后,BCP左侧舌状回ALFF值与ALPS指数存在相关性,从宏观的角度提示了脑功能活动与类淋巴功能之间的相互关系。

值得注意的是,在我们的研究中认知功能并不是仅在化疗后发生改变,相比HP,BCP的MMSE和FACT-CogPCI评分在化疗前已经出现减低,同时大脑多个区域ALFF值相比HP也出现改变。作为一种全身系统性的疾病,肿瘤本身是否能够引发认知功能和大脑功能活动的改变目前尚缺乏研究,其认知状态和大脑功能活动的变化有可能受到疾病确诊后生活习惯的改变、应激以及焦虑、抑郁情绪等多种因素共同作用的影响^[18]。因此这些改变的具体机制还有待于进一步研究。另外尽管在我们研究中我们发现了大脑区域功能活动与类淋巴功能之间的相关性,但并未发现与认知评分和类淋巴功能均相关的共同大脑活动区域,因此无法证实大脑功能活动与类淋巴功能在认知调控方面的交互作用,两者在认知功能中的共同作用还有待于进一步研究和证实。

总而言之,我们的研究发现了在化疗状态下大脑功能活动和类淋巴功能的改变,证实了两者均在CRCI认知改变的过程中发挥了作用,同时两者之间存在相关性。这些研究发现将有助于我们深入了解CRCI发生机制,并为未来CRCI干预及预防措施的提出提供理论基础。

参考文献

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71, 1: 7-33.
- [2] N. F. Ponde, D. Zardavas, M. Piccart. Progress in adjuvant systemic therapy for breast cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16, 1: 27-44.
- [3] T. Bao, C. Basal, C. Seluzicki, et al. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 159, 2: 327-333.
- [4] M. Cascella, R. Di Napoli, D. Carbone, et al. Chemotherapy-related cognitive impairment: mechanisms, clinical features and research perspectives [J]. *Recent Prog Med*, 2018, 109, 11: 523-530.
- [5] V. Spinosa, E. Brattico, F. Campo, et al. A systematic review on resting state functional connectivity in patients with neurodegenerative disease and hallucinations [J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 35: 103112.
- [6] H. G. Kim, N. Y. Shin, Y. Bak, et al. Altered intrinsic brain activity after chemotherapy in patients with gastric cancer: a preliminary study [J]. *Eur Radiol* [J]. 2017, 27, 7: 2679-2688.
- [7] M. Lange, F. Joly, J. Vardy, 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.
- [8] Z. Ding, X. Fan, Y. Zhang, et al. The glymphatic system: a new perspective on brain diseases [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1179988.
- [9] M. Zhang, J. Tang, D. Xia, et al. Evaluation of glymphatic-meningeal lymphatic system with intravenous gadolinium-based contrast-enhancement in cerebral small-vessel disease [J]. *Eur Radiol*, 2023, 33 (3): 6096-6106.
- [10] E. F. Camargo, O. T. Nobrega. Glymphatic system, sleep, and shift work: a new paradigm in occupational and mental health [J]. *Dement Neuropsychol*, 2023, 17: e20220077.
- [11] R. Wang, H. Han, K. Shi, et al. The alteration of brain interstitial fluid drainage with myelination development [J]. *Aging Dis*, 2021, 12, 7: 1729-1740.
- [12] T. Taoka, Y. Masutani, H. Kawai, et al. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: $\cdot$ diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases [J]. *Jpn J Radiol*, 2017, 35 (4): 172-178.
- [13] X. Tian, D. Wei, X. Du, et al. Assessment of trait anxiety and prediction of changes in state anxiety using functional brain imaging: a test-retest study [J]. *Neuroimage*, 2016, 133: 408-416.
- [14] D. Berron, D. van Westen, R. Ossenkoppele, et al. Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2020, 143, 4: 1233-1248.
- [15] L. Zhang, M. Chopp, Q. Jiang, et al. Role of the glymphatic system in ageing and diabetes mellitus impaired cognitive function [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4, 2: 90-92.
- [16] Y. Lei, H. Han, F. Yuan, et al. The brain interstitial system: Anatomy, modeling, in vivo measurement, and applications [J]. *Prog Neurobio*, 2017, 157: 230-246.
- [17] Y. Li, H. Han, K. Shi, et al. The mechanism of downregulated interstitial fluid drainage following neuronal excitation [J]. *Aging Dis*, 2020, 11, 6: 1407-1422.
- [18] C. Lanni, M. Masi, M. Racchi, et al. Cancer and alzheimer's disease inverse relationship: an age-associated diverging derailment of shared pathways [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26, 1: 280-295.

(收稿日期: 2024-01-18)

(校对编辑: 孙晓晴)