

DOI: 10.13376/j.cbls/2025111

文章编号: 1004-0374(2025)09-1150-10

放射性脑损伤机制及与神经退变再生关系探讨

韩颢雪¹, 李彦姝^{2*}

(1 中国医科大学第二临床学院, 中国医科大学附属盛京医院, 沈阳 110004; 2 中国医科大学生命科学学院分子细胞生物学教研室, 教育部医学细胞生物学重点实验室暨国家卫生健康委细胞生物学重点实验室, 沈阳 110122)

摘要: 电离辐射导致的放射性脑损伤 (radiation-induced brain injury, RBI) 是颅内肿瘤放射治疗后常见的一种慢性并发症, 具有潜在不可逆性, 其主要特征包括脑萎缩、脑组织坏死及认知功能障碍, 显著影响肿瘤患者的生活质量及预后。当前学科研究对神经再生与退变的动态交互机制关注不足, 本文首次提出基于放射性脑损伤与该机制之间协同调控的治疗策略、具体机制及未来展望, 以期临床提供新的辐射脑损伤治疗思路和方法。

关键词: 电离辐射; 脑损伤; 神经退变与再生; 神经细胞; 治疗策略

中图分类号: Q42; R742 **文献标志码:** A

Radiation-induced brain injury: mechanisms of neurodegeneration and regeneration and potential therapeutic strategies

HAN Hao-Xue¹, LI Yan-Shu^{2*}

(1 The Second Clinical College of China Medical University, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; 2 Department of Cell Biology, Key Laboratory of Cell Biology of Ministry of Public Health, Key Laboratory of Medical Cell Biology of Ministry of Education, China Medical University, Shenyang 110122, China)

Abstract: Radiation-induced brain injury (RBI) is a common chronic complication after radiotherapy for intracranial tumors and is potentially irreversible. Its main features include brain atrophy, brain tissue necrosis and cognitive dysfunction, which significantly affect the quality of life and prognosis of tumor patients. Current research in this discipline has paid insufficient attention to the dynamic interaction mechanism between neuroregeneration and degeneration, and this paper proposes for the first time a therapeutic strategy based on the synergistic regulation between radiation brain injury and its specific mechanism and future outlook, with a view to provide new therapeutic ideas and methods for clinical practice.

Key words: ionizing radiation; brain injury; neurodegeneration and neuroregeneration; neurons; therapeutic strategies

1 放射性脑损伤基本介绍

临床上, 放射治疗 (简称放疗) 作为一种有效的治疗手段, 被广泛应用于控制和治疗中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 肿瘤 (包括原发性或继发性颅内肿瘤)。放疗主要通过直接的电离杀伤及间接的活氧自由基产生损伤 DNA 双链, 阻止肿瘤细胞增殖并诱导死亡。然而, 尽管放疗能够有效抑制或杀灭肿瘤细胞, 但同时也会对正常脑

组织产生不良影响, 导致放射性脑损伤 (radiation-induced brain injury, RBI), 也称放射性脑病。

收稿日期: 2024-12-03; 修回日期: 2025-02-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81902701, 82103649); 辽宁省自然科学基金项目 (20180530037, 2022-MS-183); 中国医科大学2025年国家级大学生创新创业训练计划项目

*通信作者: E-mail: yslcmu@163.com

1.1 辐射性脑损伤的临床表现和影像学改变

辐射性脑损伤最早于1930年提出^[1],是放疗后可能发生的一种慢性、潜在不可逆性的神经系统损害。在早期识别和适当管理下,部分患者的症状和损伤进程可以得到缓解或控制。辐射性脑损伤的临床症状通常在放疗后数周至数月内开始出现,包括认知功能障碍(如记忆力减退、注意力不集中)、情绪变化(如抑郁、焦虑)、神经系统症状(如头痛、癫痫发作)以及视觉或听觉问题。影像学改变通常在放疗后几个月到几年内逐渐显现,接受放疗的患者常表现出脑组织受损的迹象,特别是在高剂量照射区域,可能出现明显的继发性损伤^[2]。这些继发性损伤的影像学表现包括:T1加权成像中的低信号区、T2加权成像和FLAIR序列中的高信号区、弥散加权成像中的扩散受限,以及同样常见于该区域的磁共振波谱分析中N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartic acid, NAA)水平下降,以及灌注成像中的血流动力学改变。这些表现反映了放疗对正常脑组织的潜在不良影响。

1.2 辐射性脑损伤的分类和诱发因素

根据症状出现的时间,可将辐射性脑损伤分为急性期损伤、早期延迟期损伤和晚期延迟期损伤;按严重程度则可分为可逆性损伤和不可逆性损伤^[3]。不同的辐射剂量、照射体积以及照射方式均会影响脑坏死发生率。一般来说,在12~75戈瑞(Gy,辐射剂量单位)的辐射剂量范围内,脑坏死的发生率可达10%~50%^[4-5]。辐射性脑损伤的诱发因素多样,包括但不限于双侧颞叶最高照射总剂量,血清胶质纤维酸性蛋白(glial fibre acidic protein, GFAP)、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)及血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)水平^[6],以及电离辐射暴露时的年龄^[7-8]。这些因素均会影响患者发生辐射性脑损伤的风险。

1.3 辐射性脑损伤中的神经退变

神经纤维或胞体受到伤害或轴突断离时,损伤的神经纤维远端轴突和髓鞘碎裂溶解,与胞体相连的近侧段发生逆行性改变,此过程被称为神经退变^[9]。辐射通过诱导氧化应激、DNA损伤和炎症反应,破坏神经细胞结构与功能,减少突触连接,并最终促使细胞死亡^[10]。同时,血管损伤削弱血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)功能,进一步加剧神经损伤。这些变化共同作用引起渐进性的认知障碍、运动功能缺陷等临床症状,严重影响患者的生活质量。以下将从神经系统层面对其损伤机制进行分析。

2 辐射性脑损伤涉及神经变性的相关机制

2.1 星形胶质细胞损伤与炎症反应

在中枢神经系统中,星形胶质细胞在维持CNS的正常结构与功能、调节突触传递、分泌神经营养因子等方面起着重要作用^[11]。研究表明,星形胶质细胞对辐射高度敏感,辐射会导致其表型功能受损,不仅诱导反应性星形胶质细胞的产生^[12],还会引起星形胶质细胞钙信号的变化,进而导致神经退变。反应性星形胶质细胞分泌COX-2、肿瘤坏死因子- α 和前列腺素E2等炎症因子^[13-14],这些因子进一步加剧了神经元的退行性损伤,形成恶性循环。同时,炎症反应会引起细胞膜稳定性下降、离子梯度失衡,导致神经元代谢物和能量的消耗增加,同时邻近神经胶质细胞对轴突再生信号的抑制作用增强^[15],从而破坏BBB,并损害认知功能^[16]。

2.2 小胶质细胞损伤与炎症反应

在正常生理情况下,小胶质细胞通过释放促进神经元存活和增殖的神经营养因子,并主动监测微环境以维持体内平衡^[17]。然而,组织培养研究发现,经长期辐射后,小胶质细胞被持续过度激活,导致促炎基因的表达显著增加,小胶质细胞功能的紊乱引发炎症因子分泌增加,导致炎症反应,进而损伤神经组织^[18-19]。

2.3 施万细胞氧化应激损伤与凋亡

施万细胞是一种存在于周围神经系统的常见神经胶质细胞,通过形态变化、清除碎片和分泌细胞因子等方式促进神经再生,对周围神经的再生、中枢神经元轴突的生长及髓鞘损伤的修复起着重要作用。谢浩等^[20]通过检测辐射前后施万细胞的相关指标发现,辐射后施万细胞的凋亡率增加、过氧化氢酶(catalase, CAT)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力升高、胞内抗氧化物质谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量减少、活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量增加,表明施万细胞可能产生“氧化应激效应”,提示在一定条件下辐射会诱导施万细胞凋亡。因此,维持施万细胞的正常结构和功能对于治疗辐射性脑损伤具有重要意义。

2.4 神经元损伤功能障碍

神经元是神经系统最基本的结构和功能单位。辐射暴露可以通过氧化应激、DNA损伤、线粒体功能障碍等机制影响神经元之间的突触连接,导致突触受损和传递功能障碍,进而可能表现为学习和记忆能力的下降。Mata-Garrido等^[21]发现神经元细

胞极易受到遗传毒性物质影响,引起DNA损伤和累积,导致神经退变。此外,辐射还可能改变突触蛋白的表达和分布,进一步影响神经网络的稳定性和功能,具体表现为突触结构损伤、突触可塑性降低及突触相关蛋白异常表达。Goutan等^[22]研究发现,在电离辐射作用下,突触前膜和突触后膜蛋白,如SNAP-25和GAP-43的表达可能受到抑制,从而影响突触的结构和功能,阻碍细胞的延伸与修复。所有这些变化均可能导致神经退变和基本功能的障碍。

大脑是一个涉及较多复杂机制的器官,故辐射性脑损伤由多因素共同影响所造成。除以上神经层面相关机制外,辐射脑损伤还受到颅内免疫炎症反应^[23]以及患者自身生理因素等多层面交叉影响。因此,在选择辐射性脑损伤的治疗方法时,也需多方面综合考虑提高治疗成效。

3 辐射性脑损伤涉及神经再生的相关机制和治疗策略

神经再生是指神经系统中受损的神经细胞(神经元)或其突起(轴突和树突)重新生长和修复的过程。根据受损神经的类型,其可分为中枢神经系统的再生和周围神经系统的再生^[9]。

近年来,针对辐射脑损伤的不同发生机制,越来越多的治疗方法得到了初步验证并应用于该领域。这些治疗方法不仅涵盖了传统的物理治疗和药物治疗,还包括了新型的小分子化合物治疗、电针治疗^[24]、中西医结合物结合疗法等。

3.1 物理治疗

手术治疗作为一种传统的重要干预手段,在治疗辐射性脑损伤中通常采用联合疗法。Genchi等^[25]研究发现,神经干细胞移植可提高临床患者的生存率。这种治疗方法不仅为受损神经元提供了新的细胞来源,还通过多种机制改善受损区域微环境,进而加速神经修复。

电针治疗作为近年来临床上常用的新型治疗手段,其应用范围也日益扩展。电针治疗通过调节脑组织中的信号转导通路,促进神经干细胞增殖和神经再生^[26],进而恢复脑组织的正常生理结构与功能,改善认知与学习记忆。

然而,由于患者对电针治疗的反应存在个体差异,部分患者的治疗效果不够显著。因此,需要进一步深入研究电针疗法治疗辐射性脑损伤的具体机制,为临床合理应用电针治疗辐射性脑损伤提供实

验依据和理论支持。

3.2 针对不同机制的药物治疗

在探讨辐射脑损伤的药物治疗策略时,可以聚焦于两个核心方向:微环境的改善和神经细胞的修复及保护。抗炎与抗氧化是改善微环境的关键策略,其中抗炎治疗通过抑制促炎因子释放和调控小胶质细胞活化减轻神经炎症,抗氧化治疗则通过清除ROS并增强内源性抗氧化防御阻止氧化应激对神经结构的进一步损害,两者为轴突再生和髓鞘修复创造有利条件;而在神经修复方面,结合神经营养因子促进神经元存活与轴突再生,这种多靶点联合策略通过改善微环境稳态和激活神经再生通路,实现了对辐射性脑损伤的协同干预,突破了单一疗法的局限性,提供了新的治疗思路。

3.2.1 抗炎症反应

糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)是一类广泛使用的类固醇激素,具有显著的免疫抑制和抗炎作用^[27-28]。其通过抑制核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)介导的炎症基因激活,从而减少炎症介质的产生。白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)在免疫炎症反应和诱导炎症基因表达中起关键作用,通常涉及NF- κ B通路的激活,其中包括IL-1诱导的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)基因表达调节。p65是NF- κ B上的一个转录活性亚基(大小为65 kDa),研究证实,p65和核因子NF-IL6是IL-6启动子激活的必需转录因子。利用强启动子构建的表达载体(如pCMV-NF-IL6和pRSV-p65)进行的研究表明,NF-IL6和p65的协同作用是调节IL-6表达的核心。位于IL-6基因5'端非编码区的225 bp区域(pIC225)激活依赖于NF-IL6上的MRE II和NF- κ B上的p65位点,且该区域对IL-1具有响应性,促进了炎症的产生。GCs主要通过体内糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)结合来发挥抗炎作用。有研究显示,激活的GR能够抑制由转录因子NF-IL6和p65(常通过pCMV-NF-IL6/pRSV-p65)介导的IL-6启动子活性,进而降低pIC225区域的转录激活水平,从而减轻炎症反应(图1)^[29]。

近些年来,作为Janus激酶(janus kinase, JAK)抑制剂的巴瑞替尼可以通过阻断IL-6与细胞表面受体结合时被激活的炎症性JAK信号级联反应来减轻炎症,显著降低IL-6、TNF- α 等促炎因子的水平,并通过抑制JAK1/2和STAT3的磷酸化,减少小胶质细胞和星形胶质细胞的活化,减轻神经炎症^[30]。此外,雷帕霉素是一种大环内酯类抗生素,可显著

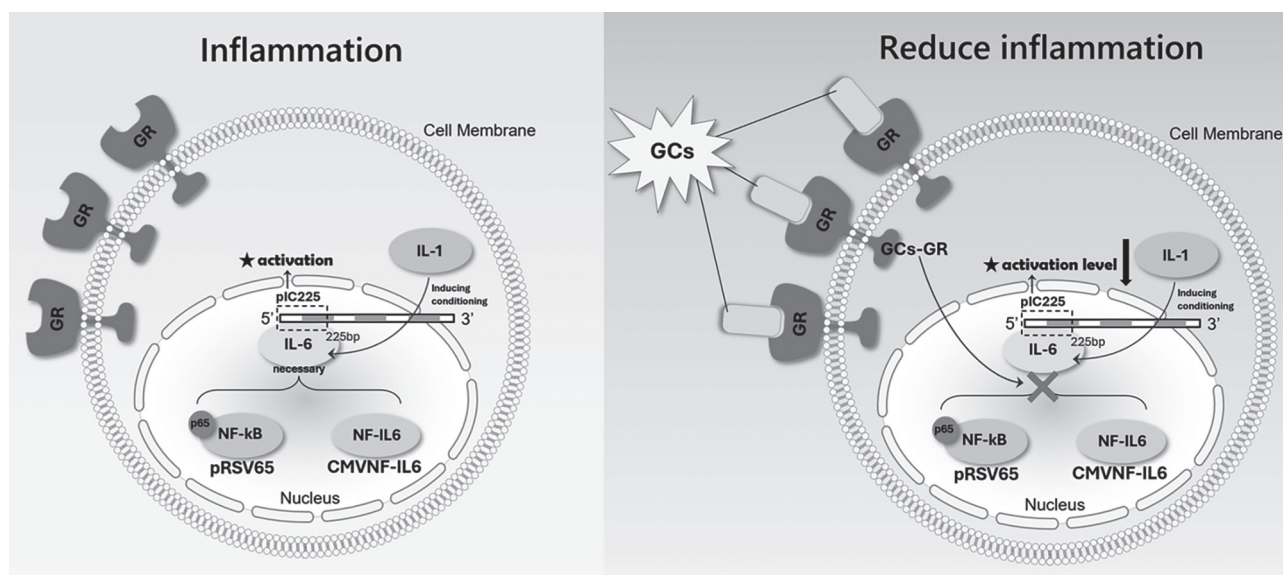


图1 糖皮质激素抗炎机制对比示意图

抑制小鼠血清中的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 生成^[31], 从而减少新生血管形成, 改善 BBB 功能, 起到抗炎反应作用。除此之外, 酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼、JAK 抑制剂托法替布等也均能够减轻微环境炎症反应, 促进轴突生长与髓鞘形成。

随着对抗炎类药物研究的不断深入, 某些药物在发挥作用时也会产生一定的副作用, 从而阻碍机体的修复和再生^[32]。因此, 可以采用联合疗法, 在抑制炎症反应的同时提升免疫力, 以更有效地应对辐射性脑损伤引发的并发症。

3.2.2 抗氧化应激

氨磷汀是第一个被美国 FDA 批准用于临床的放射保护剂。无活性的氨磷汀前体 WR2721 在体内经碱性磷酸酶催化转化为有活性的形式 WR1065。WR1065 具有强大的自由基清除活性, 在减轻氧化应激、保护正常细胞和组织免受辐射及化疗药物损伤方面起到了重要作用^[33-34]。氨磷汀还可通过自氧化生成对称的二硫化物 WR33278, 该物质在拓扑异构酶 I 的作用下与 DNA 结合, 从而修复 DNA 损伤^[35]。

此外, 研究显示, 当某些器官中 GSH 的合成能力增强时, 细胞内的 GSH 水平也会随之升高。GSH 在膜结合的 γ -谷氨酰转肽酶作用下被降解为

γ -谷氨酰氨基酸和半胱氨酸甘氨酸进入细胞, 再通过 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶和谷胱甘肽合成酶重新合成 GSH, 从而提升细胞内 GSH 浓度。在此过程中, WR1065 与细胞内 GSH 结合形成蛋白质-氨基硫醇混合二硫化物, 保护关键的巯基酶。同时, 二硫化物也能够与 DNA 结合, 促进 DNA 的修复与稳定, 降低细胞凋亡率, 对组织的修复和再生也具有一定作用^[36](图 2)。

然而, 氨磷汀存在一些局限性。由于 BBB 的阻隔, 药物在 CNS 的神经元和神经胶质细胞中难以积累, 阻碍了氨磷汀在该区域发挥其正常作用^[37], 因此, 针对能够跨越 BBB 发挥作用的 CNS 的保护性药物仍需进一步研究。

此外, N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 作为 GSH 的前体, 同样能够通过清除大脑神经组织中的自由基来减轻氧化应激, 从而保护脑部神经。抗氧化剂具有多重作用, 可作为辐射损伤防护药物应用于肿瘤放疗中^[38]。

3.2.3 促神经修复与再生

神经营养剂主要指能够促进神经突起再生的药物, 即通过促进受损轴突重新生长, 与损伤前的靶组织重新建立突触连接, 从而恢复其正常的生理功能^[39]。作为 CNS 中具有生物活性的神经营养因子家族成员, 脑源性神经营养因子 (brain-derived

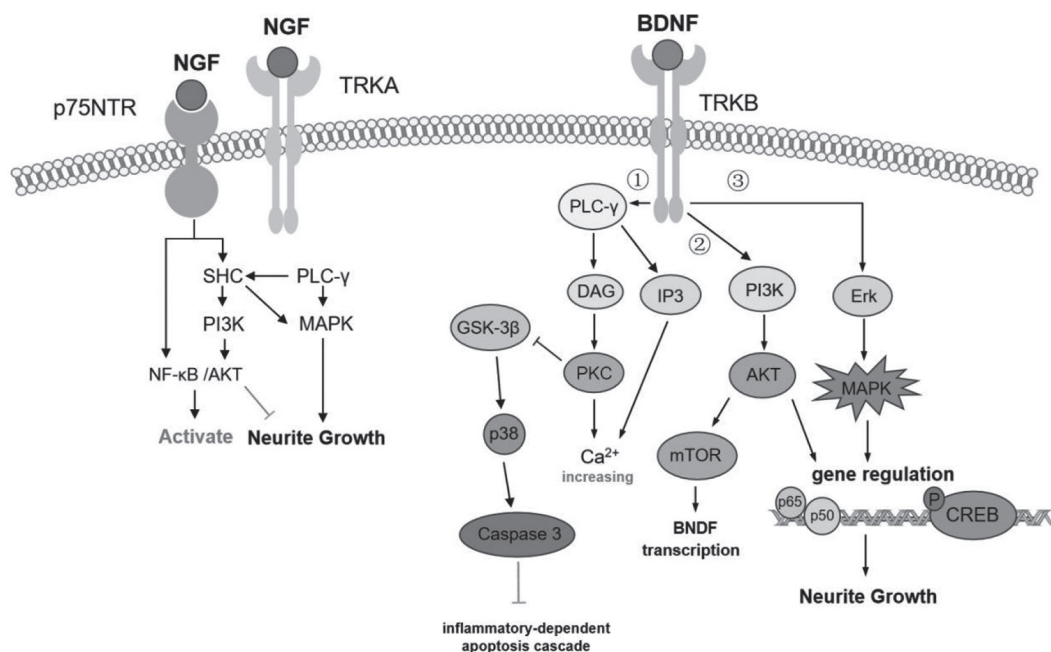


图3 促神经修复与再生药物机制

神经营养因子(NTF)通过特异性受体激活下游通路, 其成员神经生长因子(NGF) 结合TRKA和p75NTR受体后, 主要经PI3K/AKT和MAPK通路激活核因子 κ B(NF- κ B)来促进神经细胞再生。脑源性神经营养因子(BDNF)则通过TrkB受体平行触发三条通路: (1) PLC γ 通路介导钙信号调控突触可塑性; (2) PI3K/AKT通路激活NF- κ B并促进蛋白合成; (3) MAPK通路磷酸化转录因子CREB。其中NF- κ B作为关键枢纽整合NGF与BDNF信号, 并与BDNF通路特异的CREB协同调控神经修复基因。

其坏死相关症状均得到有效控制, 但 NGF 在治疗 9 个月后比皮质类固醇更有效, 显示出 NGF 在缓解辐射脑损伤引发的症状性颞叶坏死方面效果显著且副作用较小^[42]。然而, 目前关于神经营养因子(neurotrophic factors, NTF)通过 BBB 进入大脑发挥作用的可能性仍存在较大争议^[43], 因此还需进一步研究以确定神经营养药的安全性和有效性。

近年来, 大量新型神经营养药正等待进一步验证。Devi 等^[44]首次证实了 7,8-二羟基黄酮(7,8-dihydroxyflavone, 7,8-DHF)的临床疗效和安全性, 7,8-DHF 是一种易于穿过 BBB 的小分子原肌球蛋白受体激酶受体 TRKB 激动剂, 能够模拟 BDNF 与 TRKB 结合发挥作用, 促进神经元再生和突触可塑性, 为辐射性脑损伤的治疗带来了新的希望。

3.3 中药单体治疗

中药单体在临床辐射脑损伤治疗中的应用受到了越来越多的关注。表 1 列出了部分针对辐射性脑损伤不同机制的中药单体来源以及临床相关研究数据。除表中列举的中药单体外, 相关研究显示姜黄素能够抑制脑出血小鼠模型脑内 ATP/P2X4/NLRP3/caspase-1 信号通路^[63], 不仅能有效减轻辐射引起的炎症反应, 还被证实对神经元^[64]、星形胶质细

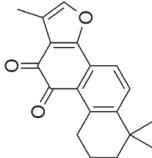
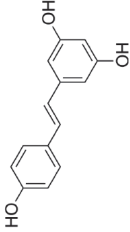
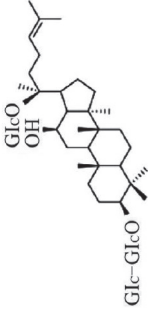
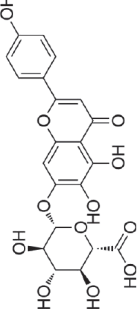
胞^[65]和小胶质细胞^[66]等有营养保护作用, 从而促进神经修复和再生。此外, 黄芩苷等也显示出在治疗辐射性脑损伤方面的潜力, 通过抑制活化 B 细胞的 NF- κ B 信号通路、激活 NLRP3 炎症小体以及抑制促炎因子表达, 如 IL-1 β 、IL-6、COX-2 等, 从而降低炎症细胞因子水平, 减少神经元凋亡, 发挥神经保护作用^[67-68]。

目前, 较多中药单体在多种动物模型和临床试验中均表现出良好的安全性和有效性, 相较于传统药物, 其在适当的剂量下作用温和, 可能会导致较少的副作用, 尤其是在长期使用时。因此, 未来的研究可进一步探索这些中药单体的联合应用, 为辐射脑损伤的治疗提供更多的选择和策略。

4 总结和展望

由于大脑结构的复杂性和功能的多样性, 脑神经科学仍然是一个充满挑战的学科。辐射引起的脑损伤涉及多种复杂机制, 包括氧化应激、炎症反应、BBB 破坏和神经细胞凋亡等, 这些因素共同导致不同程度的神经退变。尽管目前 RBI 领域的研究在机制和治疗策略方面取得了显著进展, 但未来仍需对于新兴治疗方法应用以及精准医学潜力方面进行深

表1 针对辐射脑损伤不同机制的中药单体及其主要来源、临床应用和给药方式

单体名称	化学名称	结构式	来源	主要药理作用	给药方式	样本量(治疗组 vs 对照组)	疗效指标	参考文献
丹参酮IIA	Tanshinone IIA		丹参(<i>Salvia miltiorrhiza</i>) 根茎	抗炎、抗氧化 应激、抗凋 亡、BBB保护	口服、静脉注 射、喷雾	36 (18 vs 18)	周围神经病变发生率: 治疗组27.8%, 对照组 55.6% ($P < 0.05$)	[45-49]
白藜芦醇	Resveratrol		红葡萄	抗炎、抗氧化 应激、抗凋 亡、神经保 护、抗癌	口服、静脉注射	119 (64 vs 55) 66 (33 vs 33)	AD持续时间: 治疗组 显著缩短($P < 0.001$) 治疗组患者的症状显著 改善, 尤其在ADHD- RS总评分及注意力不 集中、多动/冲动子评 分上(所有 $P < 0.05$)。不 良事件发生频率无显著 差异	[50-54]
人参皂苷Rd	Ginsenoside Rd		人参(<i>Panax ginseng</i> C.A.)	抗炎、抗氧化 应激、抗凋亡	口服、静脉注射	386 (290 vs 96)	死亡率和不良事件发生 率相似, 但治疗组有效 率66.8%, 对照组53.1% ($P = 0.01$)	[55-59]
灯盏花素	Scutellarin		灯盏细辛(<i>Erigeron breviscapus</i>)	抗氧化应激、 抗凋亡	口服、静脉注射	543 (388 vs 155) 120 (60 vs 60)	不良事件发生频率相 似, 但治疗组和对照 组中mRS大于2的患 者比例存在显著差异 ($P = 0.04$), 表明治疗 组在短期内神经功能 恢复更有效	[60-62]

注: AD: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease); mRS: 改良Rankin量表; ADHD-RS: 注意力缺陷/多动障碍评定量表

入探索。

开发更敏感的诊断工具对于改善 RBI 患者的预后至关重要。例如多模态成像技术结合 PET、fMRI 和 SPECT 等多种成像方式, 可以更全面地评估脑组织的功能和代谢状态, 提高早期诊断的准确性^[69]; 基因表达谱分析则可以通过高通量测序识别特定基因的表达模式, 有助于早期预警和个性化治疗方案的选择^[70]。

此外, 临床可采用组合疗法, 同时针对多个环节提高治疗效果。例如, 干细胞疗法利用诱导多能干细胞和间充质干细胞的自我更新和分化潜能, 促进海马中 SIRT1 蛋白的表达, 减轻了辐射诱导的海马氧化应激和炎症, 提供新的细胞支持并促进神经修复^[71]。

然而, 不同的生理状态、病变程度和遗传背景等因素可能导致治疗效果不同, 这一挑战亟待解决。因此, 精准医疗和个体化治疗方案将成为未来的重要研究方向并在 RBI 治疗中备受关注。总体而言, 未来研究应注重基础研究向临床应用的转化, 并加强学科间交叉融合, 以期对 RBI 患者提供更加有效和个性化的治疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] Asai A, Kawamoto K. Radiation-induced brain injury. *Brain Nerve*, 2008, 60: 123-9
- [2] Cheng J, Jiang J, He B, et al. A phase 2 study of thalidomide for the treatment of radiation-induced blood-brain barrier injury. *Sci Transl Med*, 2023, 15: eabm6543
- [3] Gan C, Li W, Xu J, et al. Advances in the study of the molecular biological mechanisms of radiation-induced brain injury. *Am J Cancer Res*, 2023, 13: 3275-99
- [4] Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2016, 316: 401-9
- [5] Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radio surgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47: 291-8
- [6] 么志军, 郭振江, 巴楠, 等. 鼻咽癌放射治疗患者放射性脑损伤的危险因素分析及风险预测模型构建. *河南医学研究*, 2024, 33: 1007-11
- [7] 罗琼. 鼻咽癌放疗后致放射性脑病的影响因素分析. *实用癌症杂志*, 2017, 32: 859-61
- [8] Sims SK, Wilken-Resman B, Smith CJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor therapeutics for brain injury: the current translational challenges in preclinical and clinical research. *Neural Plast*, 2022, 2022: 3889300
- [9] 章宇轩. 神经溃变与再生机制的研究进展. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21: 2431-4
- [10] 王轮, 刘卫华, 陈宁. 外周神经的溃变与再生. *石河子农学院学报*, 1991, (03): 57-61
- [11] Harackiewicz O, Grembecka B. The role of microglia and astrocytes in the pathomechanism of neuroinflammation in Parkinson's disease-focus on α -synuclein. *J Integr Neurosci*, 2024, 23: 203
- [12] 韩思缦, 陈怡霏, 沈东来, 等. 星形胶质细胞在放射性脑损伤中的研究进展. *军事医学*, 2024, 48: 236-40
- [13] Farhadi Z, Khaksari M, Alivirdiloo V, et al. Review on the role of hypothalamic astrocytes in the neuroendocrine control of metabolism. *J Diabetes Metab Disord*, 2024, 23: 1635-43
- [14] Yang L, Yang J, Li G, et al. Pathophysiological responses in rat and mouse models of radiation-induced brain injury. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 1022-32
- [15] Egawa N, Lok J, Washida K, et al. Mechanisms of axonal damage and repair after central nervous system injury. *Transl Stroke Res*, 2017, 8: 14-21
- [16] Lumniczky K, Szatmari T, Safryan G. Ionizing radiation-induced immune and inflammatory reactions in the brain. *Front Immunol*, 2017, 8: 517
- [17] Timofeeva AV, Akhmetzyanova ER, Rizvanov AA, et al. Interaction of microglia with the microenvironment in spinal cord injury. *Neuroscience*, 2024, 565: 594-603
- [18] Bhardwaj V, Kumari S, Dhapola R, et al. Shedding light on microglial dysregulation in Alzheimer's disease: exploring molecular mechanisms and therapeutic avenues. *Inflammopharmacology*, 2024, 33: 679-702
- [19] Rodríguez-Gómez JA, Kavanagh E, Engskog-Vlachos P, et al. Microglia: agents of the CNS pro-inflammatory response. *Cells*, 2020, 9: 1717
- [20] 谢浩, 张静, 李定伟, 等. 微波辐射损伤大鼠神经胶质细胞的初步研究. *武汉理工大学学报*, 2014, 36: 37-41+77
- [21] Mata-Garrido J, Tapia O, Casafont I, et al. Persistent accumulation of unrepaired DNA damage in rat cortical neurons: nuclear organization and ChIP-seq analysis of damaged DNA. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6: 68
- [22] Goutan E, Martí E, Ferrer I. Expression of synaptic proteins in the developing rat cerebellum following ionizing radiation. *Int J Dev Neurosci*, 1999, 17: 275-83
- [23] 程锦萍, 李红红, 唐亚梅. 放射性脑损伤的治疗进展. *重庆医科大学学报*, 2024, 49: 610-6
- [24] 王冬慧, 武鑫, 孙宁宁, 等. 电针治疗放射性脑损伤的相关研究进展. *医学综述*, 2021, 27: 653-7
- [25] Genchi A, Brambilla E, Sangalli F, et al. Neural stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis: an open-label, phase 1 study. *Nat Med*, 2023, 29: 75-85
- [26] Chen M, Xiong HR, Hu Y, et al. Electroacupuncture alleviates sciatic nerve injury and inhibits autophagy in rats. *Acupunct Med*, 2024, 42: 268-74
- [27] 向治俞, 薛金梅. 糖皮质激素受体在慢性气道炎症性疾病激素抵抗中的研究进展. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023, 29: 108-12

- [28] Vandewalle J, Luypaert A, De Bosscher K, et al. Therapeutic mechanisms of glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29: 42-54
- [29] Ray A, Prefontaine KE. Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF- κ B and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 752-6
- [30] Pandharipande P, Williams Roberson S, Harrison FE, et al. Mitigating neurological, cognitive, and psychiatric sequelae of COVID-19-related critical illness. *Lancet Respir Med*, 2023, 11: 726-38
- [31] Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*, 2002, 8: 128-35
- [32] Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, et al. Glucocorticoid therapy in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical practice. *Front Immunol*, 2021, 12: 691480
- [33] King M, Joseph S, Albert A, et al. Use of amifostine for cytoprotection during radiation therapy: a review. *Oncology*, 2020, 98: 61-80
- [34] Varghese JJ, Schmale IL, Mickelsen D, et al. Localized delivery of amifostine enhances salivary gland radioprotection. *J Dent Res*, 2018, 97: 1252-9
- [35] Holwitt EA, Koda E, Swenberg CE. Enhancement of topoisomerase I-mediated unwinding of super-coiled DNA by the radioprotector WR-33278. *Radiat Res*, 1990, 124: 107-9
- [36] Hospers GA, Eisenhauer EA, de Vries EG. The sulfhydryl containing compounds WR-2721 and glutathione as radio- and chemoprotective agents. A review, indications for use and prospects. *Br J Cancer*, 1999, 80: 629-38
- [37] Koukourakis MI. Amifostine in clinical oncology: current use and future applications. *Anti-Cancer Drugs*, 2002, 13: 181-209
- [38] Raghu G, Berk M, Campochiaro PA, et al. The multifaceted therapeutic role of N-Acetylcysteine (NAC) in disorders characterized by oxidative stress. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2021, 19: 1202-24
- [39] 王立彬. 神经再生机制的研究进展. *包头医学院学报*, 2021, 37: 130-2
- [40] Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, et al. Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 3295-312
- [41] Gavioli E, Mantelli F, Cesta MC, et al. The history of nerve growth factor: from molecule to drug. *Biomolecules*, 2024, 14: 635
- [42] Wang XS, Ying HM, He XY, et al. Treatment of cerebral radiation necrosis with nerve growth factor: a prospective, randomized, controlled phase II study. *Radiother Oncol*, 2016, 120: 69-75
- [43] El Ouaamari Y, Van den Bos J, Willekens B, et al. Neurotrophic factors as regenerative therapy for neurodegenerative diseases: current status, challenges and future perspectives. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 3866
- [44] Devi L, Ohno M. 7,8-dihydroxyflavone, a small-molecule TrkB agonist, reverses memory deficits and BACE1 elevation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37: 434-44
- [45] Cai Y, Zhang W, Chen Z, et al. Recent insights into the biological activities and drug delivery systems of tanshinones. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 121-30
- [46] Guo R, Li L, Su J, et al. Pharmacological activity and mechanism of Tanshinone IIA in related diseases. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 4735-48
- [47] Subedi L, Gaire BP. Tanshinone IIA: a phytochemical as a promising drug candidate for neurodegenerative diseases. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105661
- [48] Uddin MS, Al Mamun A, Kabir MT, et al. Neuroprotective role of polyphenols against oxidative stress-mediated neurodegeneration. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886: 173412
- [49] Xu K, Cheng WT, Hu ZW, et al. Effect of Tanshinone IIA in preventing and treating oxaliplatin induced peripheral neuropathy. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2016, 36: 559-63
- [50] Wang Q, Yu Q, Wu M. Antioxidant and neuroprotective actions of resveratrol in cerebrovascular diseases. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 948889
- [51] Kisioglu B, Onal E, Karabulut D, et al. Neuroprotective roles of lauric acid and resveratrol: shared benefits in neuroinflammation and anxiety, distinct effects on memory enhancement. *Food Sci Nutr*, 2024, 12: 9735-48
- [52] Grabarczyk M, Justyńska W, Czapkowska J, et al. Role of plant phytochemicals: resveratrol, curcumin, luteolin and quercetin in demyelination, neurodegeneration, and epilepsy. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13: 1364
- [53] Turner RS, Thomas RG, Craft S, et al. Alzheimer's disease cooperative study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*, 2015, 85: 1383-91
- [54] Rafeiy-Torghabeh M, Ashraf-Ganjouei A, Moradi K, et al. Resveratrol adjunct to methylphenidate improves symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2021, 30: 799-807
- [55] Liu GM, Lu TC, Sun ML, et al. Ginsenoside Rd inhibits glioblastoma cell proliferation by up-regulating the expression of miR-144-5p. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43: 1534-41
- [56] Sheng H, Li Y, Liu W, et al. Identification of bioactive ingredients from babaodan using UPLC-qTOF-MS analysis combined with network pharmacology guided bioassays. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2022, 1206: 123356
- [57] Gonzalez-Burgos E, Fernandez-Moriano C, Lozano R, et al. Ginsenosides Rd and Re co-treatments improve rotenone-induced oxidative stress and mitochondrial impairment in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Food Chem Toxicol*, 2017, 109: 38-47
- [58] Liu X, Wang L, Wen A, et al. Ginsenoside-Rd improves outcome of acute ischaemic stroke - a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 855-63
- [59] Zhang G, Xia F, Zhang Y, et al. Ginsenoside Rd is

- efficacious against acute ischemic stroke by suppressing microglial proteasome-mediated inflammation. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 2529-40
- [60] Wu RX, Liang Y, Xu M, et al. Advances in chemical constituents, clinical applications, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of *Erigeron breviscapus*. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 656335
- [61] 高亚, 徐辉, 嵇成. 依达拉奉右莰醇联合灯盏花素、阿托伐他汀改善急性缺血性脑卒中患者神经功能、颈动脉粥样硬化斑块、血管内皮功能的临床效果. *中外医疗*, 2024, 43: 18-21
- [62] 王晟, 耿力, 屈明超. 基于网络药理学和分子对接的灯盏细辛对高血压的作用机制研究. *抗感染药学*, 2024, 21: 592-9
- [63] 谭俊, 张晶晶, 张海峰. 姜黄素调控ATP/P2X4/NLRP3/Caspase-1信号通路改善脑出血小鼠神经功能. *解剖科学进展*, 2024, 30: 599-602
- [64] Xu X, Zhang X, Li R, et al. Platelet membrane-coated curcumin-PLGA nanoparticles promote astrocyte-neuron transdifferentiation for intracerebral hemorrhage treatment. *Small*, 2024, 20: e2311128
- [65] Zhang W, Sun M, Liu N, et al. Curcumin ameliorates astrocyte inflammation through AXL in cuprizone-induced mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2024, 494: 117170
- [66] Cianciulli A, Calvillo R, Ruggiero M, et al. Inflammation and brain: curcumin and its beneficial potential as regulator of microglia activation. *Molecules*, 2022, 27: 341
- [67] Xu J, Li S, Jiang L, et al. Baicalin protects against zearalenone-induced chicks' liver and kidney injury by inhibiting expression of oxidative stress, inflammatory cytokines and caspase signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100: 108097
- [68] Wen Y, Wang Y, Zhao C, et al. The pharmacological efficacy of baicalin in inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 9317
- [69] Singh SA, Ansari MN, M Elossaily G, et al. Investigating the potential impact of air pollution on Alzheimer's disease and the utility of multidimensional imaging for early detection. *ACS Omega*, 2024, 9: 8615-31
- [70] Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The genecards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54: 1.30.1-1.30.33
- [71] Liu M, Yang Y, Zhao B, et al. Exosomes derived from adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate radiation-induced brain injury by activating the SIRT1 pathway. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 693782