

skew TH1/TH2 polarization[J]. Gene Ther, 2004, 11(13): 1048–1056.

25 Drouet M, Mourcin F, Grenier N, et al. Single administration of stem cell factor, Flt-3 ligand, megakaryocyte growth and development factor, and interleukin-3 in combination soon after irradiation prevents nonhuman primates from myelosuppression: long-term follow-up of hematopoiesis [J]. Blood, 2004, 103(3): 878–885.

26 Linard C, Marquette C, Mathieu J, et al. Acute induction of inflammatory cytokine expression after gamma irradiation in the rat: effect of an NF-kappaB inhibitor [J]. Int J Radiat Oncol Biophys, 2004, 58(2): 427–434.

27 Egan LJ, Eckmann L, Greten FR, et al. I (kappa)B-kinase (beta)-dependent NF-(kappa)B activation provides radioprotection to the intestinal epithelium [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(8): 2452–2457.

28 Herodin F, Bourin P, Mayol JF, et al. Short-term injection of anti-apoptotic cytokine combinations soon after lethal g irradiation promotes survival [J]. Blood, 2003, 101(7): 2609–2616.

(收稿日期：2004–05–23)

文章编号：1001-098X(2004)04-0178-04

放射性脑损伤研究现状

刘强

摘要 从发病机制，临床表现，诊断和治疗等方面综述了放射性脑损伤的研究进展。血管内皮细胞和少突胶质细胞的凋亡为放射性脑损伤提供了主要病理基础。细胞因子的应用和神经干细胞移植将为放射性脑损伤的治疗开辟广阔前景。

关键词 放射性脑损伤；放射治疗；细胞因子

中图分类号 R815.2 文献标识码 A

Present investigation of radiation brain injury

LIU Qiang
(Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

Abstract Review the present investigation in pathogenesis, clinical symptom, diagnosis and treatment of radiation brain injury. The basic pathology is apoptosis of the vascular endothelial cell and oligodendrocyte. Cytokine and neural stem cell transplantation will make great future for treatment of radiation brain injury.

Key words radiation brain injury; radiotherapy; cytokine

放射治疗是中枢神经系统肿瘤和颅内血管畸形的重要治疗手段。随着立体定向放射治疗的发展，其治疗效果有目共睹，但是其副作用也不容忽视。临床上有关放射性脑损伤的报道也逐渐增多。本文将其研究进展作一综述。

1 发病机制

放射性脑损伤的发病机制目前尚无统一定论，主要有以下几种学说：血管损伤、胶质细胞损伤和自身免疫反应。目前关注的焦点多集中在前两种。

1.1 血管损伤学说

作者单位：300192 天津，中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所

此学说的基本观点为：血管内皮细胞死亡增加→血管损伤→缺血→晚期迟发性坏死。Pena LA 等^[1]用单次大剂量(5~100Gy)照射小鼠全脑，照后早期血管内皮细胞体积增大，核固缩、碎裂，内皮细胞数量减少，而且此变化具有时间、剂量依赖性；血管周围炎症细胞粘附和浸润，进而导致血管通透性升高、血脑屏障破坏及血管周围水肿。照后晚期血管壁增厚，管腔扩张，毛细血管萎陷，瘢痕形成及纤维化等，影响脑局部血流及能量供应，加速脑组织的液化坏死^[1,2]。

血管损伤是晚期放射性脑损伤的主要病理基础。根据此学说的基本观点进行推论，对缺血最敏感的灰质应该最易发生坏死，然而实际并非如此，

坏死常见于白质，所以说血管损伤是脑白质放射性坏死的惟一病理机制。

1.2 胶质细胞损伤学说

此学说认为，放射性脑损伤典型的病理改变主要是脱髓鞘。髓鞘主要由少突胶质细胞构成，显然，少突胶质细胞死亡是脱髓鞘的主要原因。大鼠全脑照后(10~20 Gy)数小时，胶质细胞开始凋亡，主要发生在少突胶质细胞，而且具有剂量、时间依赖性^[3]。O-2A 细胞是少突胶质细胞的前体细胞，5Gy 照射可使 O-2A 祖细胞增殖能力降低，死亡的少突胶质细胞得不到及时更新，即造成脱髓鞘^[4]。O-2A 细胞的丢失也有时间、剂量依赖性。另外，星形胶质细胞和小胶质细胞在维持神经元的正常结构和功能状态上具有重要作用。这两种细胞在照后 1~2 周均表现为增殖反应^[4]。室管膜下区细胞从胚胎到成年都是神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞的主要来源。动物实验表明，中枢神经系统中，海马区和室管膜下区是对辐射最敏感的区域^[5]。可见，室管膜下区细胞的破坏，将影响放射性脑损伤的程度及恢复。

此学说可以很好地解释放射性坏死多发生在白质的现象，但不能解释照射部位以外，甚至远隔部位的损伤以及晚期迟发性坏死的发生。

1.3 自身免疫反应

少突胶质细胞及其酶系统在照后产生自身抗原^[5]，诱导自身免疫反应，导致脱髓鞘、脑水肿等改变。

中枢神经系统构成的复杂性决定了放射性脑损伤病变的复杂性，任何单一因素都不能完全解释其病变机制，因此，大多数研究人员认为是多种因素综合作用的结果。

2 临床表现

依据各种不同症状的发生时间，放射性脑损伤可分为三期：急性期、早期迟发反应期(早迟发期)和晚期迟发反应期(晚迟发期)。

急性期：放疗开始后数天或数周发生，表现为精神状态和神志的改变，包括头痛、恶心、呕吐、颅内高压和意识障碍等，一般认为是可逆的。

早迟发期：照后 1~6 月发生，可出现一过性脱髓鞘，患者可表现为兴奋性提高、食欲不振、头晕、嗜睡、学习记忆力减退、易怒和乏力等症状，

甚至出现肿瘤相关症状和体征的加剧。上述症状和体征多是可恢复的。

晚迟发期：此期为不可逆损伤，在照后 6 月后至数年出现，造成明显的毛细血管内皮细胞和少突胶质细胞损伤；病变较重甚至是致命的，包括脑萎缩、脑白质病、坏死、内分泌功能障碍、认知能力降低和痴呆。局限性放射性坏死表现为运动、感觉、语言、接受能力的改变，癫痫和颅压升高等。弥漫性白质损伤表现为从轻微倦怠到记忆力减退，性格改变，共济失调，最终导致痴呆或死亡。

3 诊断及鉴别诊断

诊断主要依据病史、临床表现和影像学表现，最终确诊依赖病理诊断，但是脑组织取活检比较困难而且风险性大，所以病理诊断在大多数病例中是不可取的，目前主要依靠影像学诊断。

3.1 CT

早期可无阳性表现。典型表现为照射野内均匀低密度区，边界不清，晚期损伤可见脑室扩大，囊性病变伴中心液化坏死，图像显示为圆形或椭圆形边界光滑的低密度区。

3.2 MRI

早期表现最常见为水肿，晚期表现包括脑萎缩、白质坏死、脑软化、含铁血黄素沉积、血脑屏障破坏等。坏死区 T₁WI (T₁ 加权成像)呈低信号，T₂WI(T₂ 加权成像)呈高信号^[5]。在有明显占位性效应时，CT 和 MRI 对放射性脑损伤与肿瘤复发、转移的鉴别有一定困难。

3.3 MRS(磁共振波谱学)

国内外关于此方面的研究较多，MRS 通过检测脑内生物化学方面的代谢信息，对放射性脑损伤急性期和早迟发期的改变具有诊断意义。多项研究表明，¹H-MRS 可以很好地鉴别放射性坏死和肿瘤的复发^[2,6,7]。

3.4 PET(正电子发射体层显像)

鉴别脑放射性坏死和肿瘤的复发具有一定优势。¹⁸F-FDG 摄取率在坏死区较低，而在肿瘤复发区较高，故更适合于放射性脑损伤晚迟发期的鉴别诊断。有报道称，PET 更适合于鉴别高恶性肿瘤和放射性坏死，灵敏度和特异性分别为 80%~90%和 50%~90%，而对低或中度恶性肿瘤则灵敏度较差^[6,8]。

3.5 SPECT(单光子发射计算机体层显像)

有研究显示,²⁰¹Tl SPECT对放射性坏死和肿瘤的鉴别稍逊于¹H-MRS^[2]。也有人认为,²⁰¹Tl SPECT更适合较晚期放射性坏死的鉴别诊断^[9]。

4 预防及治疗

当前的治疗策略是尽早诊断,延缓放疗,并合理应用外科治疗^[1],即在保守治疗不能奏效时尽早采取手术治疗。

4.1 常规治疗

常规治疗多采用皮质类固醇激素、肝素、华法令、甘露醇,辅以神经营养药、大剂量维生素及活血化瘀等对症治疗药物。皮质激素是最主要的手段,可以减轻神经症状,在急性期可以减轻脑水肿。患者需要至少3~12月的激素维持,会出现感染、肌无力、骨质疏松等副作用。肝素具有抗凝、抗感染和保护内皮细胞的作用。由于急性期颅内高压发生率较高,所以用甘露醇可以改善颅内高压的表现。上述药物的保守治疗如不能改善症状或体征,需考虑尽早采取手术治疗。

4.2 实验研究

4.2.1 细胞因子的应用

大鼠脑10Gy单次大剂量照射后1周,细胞因子TNF- α (肿瘤坏死因子- α)表达明显升高^[11]。TNF能保护神经元,减轻氧应激,介导抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl- α 的表达。但是,TNF- α 还可能损伤内皮细胞,增加血管通透性。TNF受体基因剔除小鼠脑对辐射更加敏感,说明TNF- α 在放射性脑损伤修复中可能具有一定作用^[11]。但是,目前国内外尚无TNF用于放射性脑损伤治疗的进一步实验研究报道。

Pena LA等^[1]报道,对大鼠在照前或照后静脉注射FGF-2(成纤维细胞生长因子2),均可明显降低脑内凋亡细胞的数量,主要表现在对内皮细胞和神经胶质细胞的保护作用,而这种保护作用不受给药剂量的影响。

IGF-1(胰岛素样生长因子1)可以增加少突胶质细胞数量,降低血脑屏障的通透性^[4]。有资料^[12]表明,与放射治疗同步皮下注射IGF-1,可以明显减少成年大鼠放射性脊髓炎的发生率。

4.2.2 高压氧治疗

目前关于高压氧治疗用于放射性脑损伤的报道较多。高压氧治疗可以提高组织血氧含量,启动细胞和血管修复机制,促进损伤组织的愈合^[10,13-15]。有

研究^[14]表明,高压氧虽然在促进损伤恢复中具有积极作用,但不适合作为预防性治疗。日本学者^[16]通过对高压氧成功治疗放射性脑坏死病例的分析推测,高压氧可能增加血管内皮细胞生长因子的表达,但尚需进一步研究证明。

4.2.3 其他治疗

己酮可可碱、去铁敏、戊巴比妥等在部分文献报道具有治疗作用,但其应用仍存在争议^[10]。其他药物还有血小板激活因子受体拮抗剂BN52021、 α -二氟甲基鸟氨酸和21-氨基类固醇^[10]。BN52021可以减弱辐射诱导的趋化作用,减少巨噬细胞对细胞因子的产生和释放。 α -二氟甲基鸟氨酸能减轻水肿、坏死和血脑屏障的破坏,缩小坏死区域,提高谷胱甘肽水平,也可以通过影响巨噬细胞的功能来调节细胞因子的产生和释放。21-氨基类固醇主要作用于内皮细胞,预防病灶周围水肿和辐射导致的血管损伤,其机制可能是其抗氧化和膜稳定作用,减少受损细胞对花生四烯酸的释放^[10]。

根据不同个体的不同辐射敏感性,可提供一种评价放疗安全性的机制。预期可行的方法是体外培养患者的皮肤成纤维细胞或淋巴细胞,2Gy照射后计算存活分数。Malone S等^[17]研究两组(一组没有任何并发症对照组;另一组出现严重的并发症)接受放疗的患者,2Gy照后,对照组成纤维细胞的存活分数是0.25~0.38,而另一组是0.10~0.20;通过对另外两例并发放射性坏死患者的成纤维细胞进行体外培养发现,其存活分数为0.17~0.18。如果此方面的研究得以系统深入,将来的立体定向放疗可以参考其研究结果,从而避免严重并发症的发生。

Rezvani M等^[18]正在致力于神经干细胞移植的研究,大鼠局部脊髓22Gy照射后90d,给予神经干细胞移植,致瘫痪率明显低于对照组。

5 展望

辐射可以影响中枢神经系统对多种细胞因子和生长因子的表达,随着研究的不断深入,这些因子的复杂生物学功能将进一步明确,细胞因子的应用将为放射性脑损伤的治疗提供广阔的前景。另外,神经干细胞移植也将成为人们的研究重点,为放射性脑损伤提供又一有力治疗手段。

参 考 文 献

- 1 Pena LA, Fuks Z, Kolesnick RN. Radiation-induced apoptosis of

- endothelial cells in the murine central nervous system: protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(2): 321-327.
- 2 Kimura T, Sako K, Tohyama Y, et al. Diagnosis and treatment of progressive space-occupying radiation necrosis following stereotactic radiosurgery for brain metastasis: value of proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2003, 145(7): 557-564.
- 3 Kutita H, Kawahara N, Asai A, et al. Radiation-induced apoptosis of oligodendrocytes in the adult rat brain[J]. *Neurol Res*, 2001, 23(8): 869-874.
- 4 Nieder C, Andratschke N, Price RE, et al. Innovative prevention strategies for radiation necrosis of the central nervous system[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(2A): 1017-1023.
- 5 New P. Radiation injury to the nervous system[J]. *Curr Opin Neurol*, 2001, 14(6): 725-734.
- 6 Schlemmer HP, Bachert P, Henze M, et al. Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *Neuroradiology*, 2002, 44(3): 216-222.
- 7 Schlemmer HP, Bachert P, Herfarth KK, et al. Proton MR spectroscopic evaluation of suspicious brain lesions after stereotactic radiotherapy[J]. *Am J Neuroradiol*, 2001, 22(7): 1316-1324.
- 8 Langleben DD, Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(11): 1861-1867.
- 9 Wong WC, Cheng PW, Chan FL, et al. Improved diagnosis of a temporal lobe abscess in a post-irradiated nasopharyngeal carcinoma patient using diffusion-weighted magnetic resonance imaging[J]. *Clin Radiol*, 2002, 57(11): 1040-1043.
- 10 Tandon N, Vollmer DG, New PZ, et al. Fulminant radiation-induced necrosis after stereotactic radiation therapy to the posterior fossa[J]. *J Neurosurg*, 2001, 95(3): 507-512.
- 11 Kim SH, Lim DJ, Chung YG, et al. Expression of TNF-alpha and TGF-beta1 in the rat brain after a single high-dose irradiation[J]. *J Korean Med Sci*, 2002, 17(2): 242-248.
- 12 Nieder C, Price RE, Rivera B, et al. Both early and delayed treatment with growth factors can modulate the development of radiation myelopathy(RM) in rats[J]. *Radiother Oncol*, 2000, 56(suppl 1): 15-17.
- 13 Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children[J]. *Cancer*, 1997, 80(10): 2005-2012.
- 14 Sminia P, van der Kleij AJ, Carl UM, et al. Prophylactic hyperbaric oxygen treatment and rat spinal cord re-irradiation [J]. *Cancer Lett*, 2003, 191(1): 59-65.
- 15 Sheikh AY, Gibson JJ, Rollins MD, et al. Effect of hyperoxia on vascular endothelial growth factor levels in a wound model[J]. *Arch Surg*, 2000, 135(11): 1293-1297.
- 16 Kohshi K, Imada H, Nomoto S, et al. Successful treatment of radiation-induced brain necrosis by hyperbaric oxygen therapy[J]. *J Neurol Sci*, 2003, 209(1-2): 115-117.
- 17 Malone S, Raaphorst GP, Gray R, et al. Enhanced in vitro radiosensitivity of skin fibroblasts in two patients developing brain necrosis following AVM radiosurgery: a new risk factor with potential for a predictive assay[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(1): 185-189.
- 18 Rezvani M, Birds DA, Hodges H, et al. Modification of radiation myelopathy by the transplantation of neural stem cells in the rat[J]. *Radiat Res*, 2001, 156(4): 408-412.

(收稿日期: 2004-03-06)

· 书讯 ·

《放射工作人员职业健康监护》已出版发行

北京大学第三医院刘长安医师编著的《放射工作人员职业健康监护》已于2004年8月由原子能出版社出版发行。该书依照《职业病防治法》和《电离辐射防护与辐射源安全基本标准》等相关法规、标准,参考国际原子能机构和国际放射防护委员会有关报告,论述了放射工作人员职业健康监护相关的理论与实践问题。本书主要内容包括:电离辐射与职业照射;电离辐射的健康效应;职业照射的防护与安全;个人监测和评价;职业健康监护导论;职业健康监护的法律依据;放射工作人员职业健康检查;职业健康监护档案管理;受过量照射工作人员的医学处理;职业性放射性疾病的诊断与处理等。可供从事放射工作人员职业健康监护及放射性疾病诊疗的职业卫生医师、放射卫生防护审管机构管理人员和专业技术人员阅读。

有需邮购者请汇款至北京2108信箱编辑三室王裕新收,邮编100037,每册书款23元(含邮挂包装费),联系电话:(010)68462073

请在邮汇附言栏中注明书名、册数及是否需要发票。