

- 的临床研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(7): 426-428.
- [14] Agerbaek M, Alsner J, Marcussen N, et al. Retinoblastoma protein expression is an independent predictor of both radiation response and survival in muscle-invasive bladder cancer[J]. Br J Cancer, 2003, 89(2): 298-304.
- [15] Bowen C, Birrer M, Gelmann EP. Retinoblastoma protein-mediated apoptosis after gamma-irradiation [J]. J Biol Chem, 2002, 277(47): 44969-44979.
- [16] Li D, Day KV, Yu S, et al. The role of adenovirus mediated retinoblastoma 94 in the treatment of head and neck cancer[J]. Cancer Res, 2002, 62(16): 4637-4644.
- [17] Zhang X, Multani AS, Zhou JH, et al. Adenoviral-mediated retinoblastoma 94 produces rapid telomere erosion, chromosomal crisis, and caspase-dependent apoptosis in bladder cancer and immortalized human urothelial cells but not in normal urothelial cells[J]. Cancer Res, 2003, 63(4): 760-765.
- [18] Roig JM, Molina MA, Cascante A, et al. Adenovirus-mediated retinoblastoma 94 gene transfer induces human pancreatic tumor regression in a mouse xenograft model [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(4): 1454-1462.
- [19] 赵艳芝, 王芹, 李进, 等. 人 Rb94 基因联合 γ -辐射抑制乳腺癌细胞生长的研究[J]. 中国辐射卫生, 2007, 16(3): 277-279.
- [20] 俞伟, 马林, 戴相昆, 等. EGFR 反义重组腺病毒联合放射线照射乳腺癌的初步实验研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16(2): 136-139.
- [21] 李彦和, 浦佩玉, 徐德生, 等. 表皮生长因子受体反义 RNA 联合 γ -刀治疗大鼠 C6 胶质瘤的实验研究[J]. 中华神经医学杂志, 2007, 6(1): 13-17.
- [22] Kubota H, Suzuki T, Lu J. Increased expression of GRP94 protein is associated with decreased sensitivity to X-rays in cervical cancer cell lines[J]. Int J Radiat Biol, 2005, 81(9): 701-709.
- [23] Shi W, Teschendorf C, Muzyczka N, et al. Gene therapy delivery of endostatin enhances the treatment efficacy of radiation [J]. Radiother Oncol, 2003, 66(1): 1-9.
- [24] Zheng AQ, Song XR, Yu JM, et al. Liposome transfected to plasmid-encoding endostatin gene combined with radiotherapy inhibits liver cancer growth in nude mice [J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(28): 4439-4442.
- [25] Southgate TD, Sheard V, Milsom MD, et al. Radioprotective gene therapy through retroviral expression of manganese superoxide dismutase[J]. J Gene Med, 2006, 8(5): 557-565.

(收稿日期: 2008-01-24)

放射性脑损伤的发病机制及治疗

袁文佳 涂彧 崔凤梅

【摘要】 放射性脑损伤是脑与头颈部恶性肿瘤放射治疗后常见的并发症。近年来随着脑与头颈部肿瘤放射治疗技术的日渐推广, 该病发病率逐年升高, 严重影响了患者的生活质量和生存期, 因而对放射性脑损伤的研究显得较为迫切。本文综述了其发病机制及治疗措施, 为减少放射性脑损伤的发生及采取科学合理的治疗措施提供参考。

【关键词】 脑损伤; 辐射损伤; 临床方案

Study of pathogenesis and therapeutics of radiation-induced brain injury

YUAN Wen-jia, TU Yu, CUI Feng-mei

(Department of Radiation Hygiene, College of Radiation Medicine and Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, China)

【Abstract】 Radiation-induced brain injury is a well-described complication of brain and neck cancers radiotherapy. With the increasing use of radiotherapy for brain and neck cancers in recent years, the incidence of radiation-induced brain injury which has influenced the sufferer's living quality and existence period seriously has markedly increased. As a result, the research to the radiation-induced brain injury seems to be more urgently. The article reviewed the mechanism and treatment and wanted to provide a reference for the treatment which reduces incidence of radiation-induced brain injury.

【Key words】 Brain injuries; Radiation injuries; Clinical protocols

作者单位: 215123, 苏州大学放射医学与公共卫生学院放射卫生教研室

通讯作者: 涂彧 (E-mail: tuyu163@163.com)

放射治疗是脑与头颈部恶性肿瘤的一种重要治疗方法, 是达到肿瘤局部控制的必要手段, 有利于提高治愈率。近年来随着直线加速器、光子

刀、组织间近距离放疗等放射治疗技术在临床中的广泛应用,其治疗效果有目共睹,但与此同时也带来了较为严重的并发症——放射性脑损伤的可能,影响了患者的生活质量和生存期,因而对放射性脑损伤的研究显得较为迫切。本文对其发病机制及治疗措施做一综述,为减少放射性脑损伤的发生及采取科学合理的治疗措施提供参考。

1 放射性脑损伤的发病机制

尽管许多学者对该病的研究做了较多的工作,但对其发病机制尚存在较多争议。下面是目前的几个主要学说。

1.1 射线对脑组织的直接损伤作用

对成年大鼠全脑用 10~20 Gy γ 射线单次照射后 24 h 进行形态学及组织化学分析发现,在受照后 8 h 白质细胞的凋亡即达高峰,而且以少突胶质细胞为主,致使少突胶质细胞的新陈代谢受障碍,其丢失直接引发脱髓鞘,导致放射性脑损伤的发生。一般认为,快速分裂的细胞对射线有较高的敏感性^[1]。

1.2 血管损伤学说

血管损伤是晚期辐射损伤的重要病理基础之一,其损伤程度与照射剂量成正比。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^[2]。Kitajima 等^[3] 对 33 例因脑原发肿瘤进行颅脑放射治疗的患儿做回顾性调查,发现约有 18.2% 的患儿在照后平均 2.6 年其大脑不同部位均出现了 1~10 mm 不等的囊性坏死,其损伤程度与放疗剂量、放疗频率及持续时间、首次治疗时患儿的年龄有较大关系,推测此晚期损伤与血管损伤有关。按照此学说推论,血管损伤对缺血最敏感的灰质应该最容易坏死,但是事实上主要病变累及的是白质,因此该学说作为脑白质放射性坏死的惟一机制的说法存在较大争议。

循环内皮细胞 (circulating endothelial cells, CECs) 是指从血管内皮层脱离的进入外周血的成熟内皮细胞,是血管内皮损伤特异而敏感的指标,CECs 数量的改变与放射性脑损伤严重程度相关,可作为早期协助诊断该病的指标。近年来李祥攀等^[4] 用 Morris 水迷宫法分别对照射后 1 周、1 个月和 6 个月的大鼠进行神经行为检测的实验表明:放射性神经损伤严重程度与 CECs 数量之间有明

的相关性,CECs 数量在照射后早期的改变最明显,表明正常脑血管受到照射后出现内皮细胞脱落,血管的完整性受到破坏,血脑屏障通透性增加,临床上可以观察到的 γ 刀治疗后病灶周围水肿可能与此有关,血管受到破坏后发生重构。放射性神经损伤的潜伏期长,缺乏早期、特异的观察指标。CECs 的检测可以为预测该病是否出现及其严重程度提供帮助,但其有待于进一步的临床验证。

1.3 胶质细胞损伤学说

此学说认为,放射性脑损伤的典型病理改变是脱髓鞘,与多发性硬化等非特异性变化极其相似,学说的着眼点主要是少突神经胶质细胞。大鼠全脑受照射 (10~20 Gy) 后数小时,胶质细胞开始凋亡,并主要发生在少突神经胶质细胞。5 Gy 照射可使少突神经胶质细胞的前体细胞数减少,死亡的少突神经胶质细胞得不到及时更新,即造成脱髓鞘^[5]。

1.4 自身免疫反应

少突神经胶质细胞及其酶系统在照后产生自身免疫反应,导致脱髓鞘、脑水肿等改变,最终导致放射损伤。该机制在动物实验中得到验证,可以解释照射后长达数年才发病、病灶超出照射野外的脑水肿和脱髓鞘改变。由于中枢神经系统是多种成分构成的完整系统,因此任何单一因素都不能完全解释其病变机制^[6]。当前的研究显示,放射性脑损伤是一个动态过程,和其他类型组织损伤一样,有多种因素参与其中。

1.5 自由基损伤和神经递质的变化

自由基和活性氧是电离辐射对生物系统作用的重要产物,在辐射效应的发生机制中起重要作用。正常脑组织受到高剂量的辐射后,自由基生成增加、清除能力下降,通过直接或间接作用,导致细胞 DNA 分子的损伤,同时氧自由基可以诱导选择性多聚不饱和脂肪酸减少及生物膜脂质过氧化,加重和促进靶细胞 DNA 分子的损伤^[7]。超氧化物歧化酶作为机体组织内专一清除自由基的抗氧化酶,其活力的高低间接反映了机体清除自由基的能力;丙二醛是脂质过氧化的主要产物,是反映机体自由基水平和氧化应激水平的一项指标。观察机体受射线照射后组织中超氧化物歧化酶的活力和丙二醛的水平,可间接反映机体清除自由基的能力及机体受自由基攻击的程度。大鼠脑组织受到 20 Gy、6 MeV 的电子线照射后 24 h,其匀浆中超氧化物歧

化酶活力即明显下降,而丙二醛水平则显著升高,并且这种变化在一个月持续进行^[9]。

对挪威鼠进行全脑分次照射后12个月用Morris水迷宫法对其进行检测,发现其出现了不同程度的学习和记忆损害,提示海马区神经元受到了损伤,推测其原因可能为辐射引起氨基酸类神经递质的变化,影响了突触后受体的表达,从而导致海马神经元的损伤^[9]。迄今为止,关于辐射后神经递质及受体动态变化规律报道较少,此损伤过程中可能还有更多的调节蛋白和因子参与,其机制尚需进一步的研究和探讨。

1.6 脑细胞多样性损伤学说

该学说是目前在学术界受到公认的理论之一。该学说认为,脑组织星形胶质细胞含量最多,在脑组织中起着重要的作用。当受到射线照射时,星形胶质细胞反应性增生,产生生长因子,调节细胞功能,保持血脑屏障完整性,保护神经系统免于氧化损伤。小胶质细胞参与脑组织局部炎性反应,照射后数量增多,能增生、吞噬和通过分泌水解酶、脂质代谢产物和氧自由基加重损伤,可能与其他炎性细胞一起决定损伤程度。在该学说中,对神经元在辐射损伤中的作用认识上有了质的飞跃。以往的研究很少重视它在辐射损伤效应中的作用,原因是辐射损伤主要归因于细胞的增殖性死亡,但神经元分化良好。近来,由于患者生存期的延长,一系列的神经损伤症状的出现也越来越多,提示神经元也受到损害。神经干细胞具有较强的自我更新和分化能力,在辐射诱导的晚期损伤中具有重要作用,其辐射损伤的机理目前尚在研究中^[10]。

2 放射性脑损伤的治疗措施

放射性脑损伤一旦发生,其预后不良,因此对该病应做到早诊断、早治疗,从而改善患者的预后和生存质量。其治疗措施主要包括保守治疗和手术治疗,在保守治疗效果欠佳时尽早采用手术治疗。

2.1 保守治疗

保守治疗包括皮质类固醇、脱水药、多种维生素、脑细胞激活剂、活血化瘀药物、高压氧治疗及其他一些有潜能的因子应用等。类固醇激素能改善放射性脑水肿和放射性脑坏死的临床症状,在脑水肿和脑坏死的早期阶段可延缓病变的进一步发展,但是皮质类固醇的长期应用常导致对激素的依赖性

及出现感染、肌无力、骨质疏松等不良反应。高压氧可提高组织氧分压,刺激内皮生长因子生成,激发细胞及血管修复机制,促进损伤组织的愈合^[11-12]。Feldmeier等^[13]做了有关高压氧治疗放射性损伤的研究报道,发现其疗效确切,因而认为高压氧可作为放射性损伤的常规治疗,并与药物治疗同时进行。Tikka等^[14]研究还发现,多西环素、美满霉素及头孢曲松可明显减少辐射诱导的乳酸脱氢酶释放及DNA分裂,其中美满霉素作用最强,且能抑制辐射诱导的微神经胶质细胞增生,从而抑制神经元的凋亡。

2.2 手术治疗

如果放射性脑损伤患者出现进行性神经功能障碍、颅内压增高、长期依赖脱水及激素治疗、CT和MRI显示有广泛性脑水肿和占位效应,则应行手术治疗。手术的目的是将坏死组织适当切除,局限坏死或非功能区则切除病变脑组织,如果广泛坏死且为功能区则去骨瓣减压。大多数患者术后症状有所缓解,可减少或停用类固醇^[15]。

2.3 新的研究热点

2.3.1 羧基化促红细胞生成素(carbamylated erythropoietin, CEPO)

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种多功能细胞因子,不但在造血组织中,机体的其他一些组织如神经组织中也有EPO及其受体的表达,它是一种新的神经保护因子,通过神经营养、抗凋亡、抗兴奋性氨基酸毒性、内源性保护、抗炎性反应等作用保护脑不受损伤。但以前有研究表明其应用有可能带来血管血栓形成和高血压等不良反应,推测与EPO刺激红细胞生成、增加血液黏滞度有关。Erbayraktar等^[16]发现,用EPO衍生物CEPO可减轻大剂量照射情况下的急性脑损伤,最大程度减少放射性脑坏死的发生,同时避免了血栓形成等不良反应的发生。

2.3.2 褪黑激素

褪黑激素是一种作用较好的可透过血脑屏障的抗氧化剂。瑞士白化小鼠在单次脑部 γ 射线照射(4 Gy)前15 d内连续低剂量口服该药(0.25 mg/d),发现其可以显著降低因辐射导致的脑部脂质过氧化物的升高,增加脑部谷胱甘肽的水平,对辐射引起的小脑Purkinje细胞形态的改变和数量的减少有良好的保护作用,其机制可能是褪黑激素可以增强自

由基的清除,抑制辐射后组织的氧化应激反应,减轻组织损伤,从而对急性放射性脑损伤起到保护作用^[17]。

2.3.3 Bevacizumab

Gonzalez等^[18]研究发现,免疫调节剂 Bevacizumab 单独用药或联用其他药物可减少辐射后脑水肿的程度,其机制为通过影响血管内皮生长因子的活性而减少毛细血管的渗出,减轻脑水肿的程度。其确切疗效有待于临床的进一步检验。

2.3.4 镁离子

近年来的实验研究证明,镁离子被认为是目前综合性评价前景较好的神经保护剂,及时补充镁剂不仅能减轻创伤引起的脑组织损伤的程度,而且对其他原因引起的神经系统病变亦可起到明显的神经保护作用,可明显改善其预后^[19-22]。对 Sprague-Dawley 大鼠一次性给予 20 Gy、6 MeV 的电子线全脑照射后 7 d、14 d 和 30 d,脑组织内镁离子浓度显著下降,而钙离子浓度明显升高,与空白对照组相比具有显著差异;腹腔内缓慢注射 10% 的硫酸镁,与单纯照射组相比可显著减轻脑水肿的程度,降低脑组织中钙离子浓度^[23]。初步的实验证实,镁离子能够减轻辐射诱发的脑损伤程度,但镁离子能否有效地阻止急性放射性脑损伤的进一步恶化,它是从哪些方面来有效发挥放射性脑损伤的保护作用等,尚需进一步的研究来证实。

总之,目前对放射性脑损伤的主要治疗手段如神经营养药物、高压氧治疗及手术治疗等都未能取得良好的效果,因此如何治疗和预防该病已成为放射医学界亟待解决的问题。随着研究的不断深入,放射性脑损伤的发病机制必将日趋明朗化,为该病的预防、诊疗提供可靠的理论依据。与此同时,正在开展的对硫酸镁等新兴药物的研究也必将为该病的临床治疗提供广阔的前景。

参 考 文 献

[1] Kurita 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.

[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] Kitajima M, Hirai T, Maruyama N, et al. Asymptomatic cystic changes in the brain of children after cranial irradiation: frequency, latency, and relationship to age[J]. *Neuroradiology*, 2007, 49(5): 411-417.

[4] 李祥攀, 甘浪舸, 阮林, 等. 循环内皮细胞和放射性神经损伤的关系[J]. *中国神经肿瘤杂志*, 2006, 4(3): 205-208.

[5] 刘强. 放射性脑损伤研究现状[J]. *国外医学·放射医学核医学分册*, 2004, 28(4): 178-181.

[6] New P. Radiation injury to the nervous system[J]. *Curr Opin Neurol*, 2001, 14(6): 725-734.

[7] Chan PH. Oxygen radicals in focal cerebral ischemia[J]. *Brain Pathol*, 1994, 4(1): 59-65.

[8] 王利利, 涂焱, 周菊英, 等. 6MeV 电子线照射后大鼠脑组织自由基的变化[J]. *中国血液流变学杂志*, 2006, 16(3): 335-337.

[9] Shi L, Adams MM, Long A, et al. Spatial learning and memory deficits after whole-brain irradiation are associated with changes in NMDA receptor subunits in the hippocampus[J]. *Radiat Res*, 2006, 166(6): 892-899.

[10] Hamamoto Y, Niino K, Ishiyama H, et al. Usefulness of 3D conformal radiation therapy for reduction of radiation-induced white matter injury [J]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 2004, 64(3): 132-138.

[11] Tandon N, Vollmer DG, New PZ, et al. Fulminant radiation-induced necrosis after stereotactic radiation therapy to the posterior fossa. Case report and review of the literature[J]. *J Neurosurg*, 2001, 95(3): 507-512.

[12] 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.

[13] Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach [J]. *Undersea Hyperb Med*, 2002, 29(1): 4-30.

[14] Tikka T, Usenius T, Tenhunen M, et al. Tetracycline derivatives and ceftriaxone, a cephalosporin antibiotic, protect neurons against apoptosis induced by ionizing radiation [J]. *J Neurochem*, 2001, 78(6): 1409-1414.

[15] 陶胜忠, 艾文兵, 王煜, 等. 迟发性放射性脑损伤的诊断和治疗 [J]. *中国医师杂志*, 2004, 6(11): 1457-1458.

[16] Erbayraktar S, de Lanerolle N, de Lotbinière A, et al. Carbamylated erythropoietin reduces radiosurgically-induced brain injury[J]. *Mol Med*, 2006, 12(4-6): 74-80.

[17] Sisodia R, Kumari S, Verma RK, et al. Prophylactic role of melatonin against radiation induced damage in mouse cerebellum with special reference to Purkinje cells [J]. *J Radiol Prot*, 2006, 26(2): 227-234.

[18] Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, et al. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain [J]. *Int J Radiat Oncol, Biol Phys*, 2007, 67(2): 323-326.

- [19] Pelletier H, Sawaya MR, Kumar A, et al. Structures of ternary complexes of rat DNA polymerase beta, a DNA template-primer, and ddCTP[J]. Science, 1994, 264(5167): 1891-1903.
- [20] Maulik D, Qayyum I, Powell SR, et al. Post-hypoxic magnesium decreases nuclear oxidative damage in the fetal guinea pig brain [J]. Brain Res, 2001, 890(1): 130-136.
- [21] Chollet D, Franken P, Raffin Y, et al. Blood and brain magnesium in inbred mice and their correlation with sleep quality [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000, 279(6): R2173-R2178.
- [22] Esen F, Erdem T, Aktan D, et al. Effects of magnesium administration on brain edema and blood-brain barrier breakdown after experimental traumatic brain injury in rats [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2003, 15(2): 119-125.
- [23] 涂斌, 周菊英, 王利利. MgSO₄ 对大鼠急性放射性脑损伤后钙超载的抑制作用 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2005, 25(4): 339-341.

(收稿日期: 2007-12-23)

老年鼻咽癌 115 例放疗疗效评价

鲁杰 刘强

【关键词】鼻咽肿瘤; 放射疗法; 老年人

近年来, 随着我国生活水平和医疗条件的逐步提高和改善, 人们的平均寿命逐渐延长, 老年鼻咽癌的发病率而随之有上升的趋势。我科 1996 年 1 月至 2001 年 12 月共收治 60 岁以上的老年鼻咽癌患者 115 例。本研究对此年龄组患者的临床资料进行分析如下。

1 临床资料

本组患者中, 男性 86 例 (74.8%)、女性 29 例 (25.2%), 年龄 60~88 岁, 平均 68.3 岁。全部病例均经病理学检查证实, 鳞状细胞癌 106 例 (92.2%), 包括 101 例低分化鳞癌和 2 例中分化鳞癌; 泡状核细胞癌 4 例 (3.5%); 梭形细胞癌 2 例 (1.7%); 未分化癌 3 例 (2.6%)。

2 治疗方法

用 ⁶⁰Co γ 射线治疗机 (780C, 加拿大原子能公司) 行常规外照射治疗, 原发灶区以双侧面颈野或耳前野为主, 辅以鼻前野, 颈部设前切线野, 1.8~2.0 Gy/d, 每周 5 d, 照射剂量最终达 50~78 Gy/5~8 周。所有患者放疗前或后接受了 1~3 周期的以 5-氟脲嘧啶为基础的化疗。随访: 全组病例以门诊、信访、电话的方式随访, 随访时间截止到 2007 年 6 月。随访时间 6~65 个月, 平均随访时间为 31 个月, 随访率为 100%。统计学方法采用 SPSS 13.0 统计软件进行卡方检验。

3 结果

生存率比较: 全组 1 年、3 年、5 年总生存率分别为

88.9%、65.3%和 50.2%; I、II、III、IV 期患者的 5 年生存率分别为 100.0%、72.1%、52.3%和 37.1%, 差异有统计学意义 (表 1)。

表 1 115 例鼻咽癌患者放疗疗效影响因素评价

相关因素	例数	5 年生存率 (%)	卡方值	P 值	
性别	男	86	42.1	3.92	0.033
	女	29	69.5		
临床分期	I	7	100.0	18.66 (Log-Rank 组间比较)	0.003
	II	18	72.1		
	III	32	52.3		
	IV	58	37.1		
肿瘤	无	109	54.4	1.58	0.115
	有	6	38.1		
治疗	否	93	69.3	8.32	0.010
	是	22	31.7		

并发症: 所有患者治疗过程中均出现轻、中度急性黏膜及皮肤反应, 并有血象降低、体重减轻等全身反应, 经对症处理或暂停治疗 1~2 周后可恢复正常。所有患者治疗后均出现不同程度的口干, 但不影响正常进食。40 例有中、重度放射性龋齿患者需要口腔内科处理; 34 例患者出现照射区皮肤花斑样变; 13 例出现张口困难; 14 例出现听力减退或丧失; 8 例患者出现颅神经麻痹; 5 例出现鼻中隔或硬腭处骨坏死; 1 例患者出现颞叶脑组织部分坏死, 行手术切除后偏瘫。

4 讨论

放疗治疗是鼻咽癌的首选治疗方法, 但老年鼻咽癌患者一般情况较差, 发病部位隐蔽, 症状和体征多变, 机体免疫功能弱, 夹杂主诉较多, 易被患者忽视, 确诊时往往已是中、晚期。本组患者临床 I 期仅 7 例, 而 III 期、IV 期患者占了绝大多数, III 期、IV 期患者的 5 年生存率低于 I