

# 放射性脑病的治疗与管理

张艾嘉

(中山大学附属第一(南沙)医院 广东广州 511466)

**摘要:**随着放射治疗(RT)在肿瘤治疗中的广泛应用,我们还应专注于预防辐射的永久性副作用,并在它们发生时减轻影响。放射性脑病(Radiation-Induced Encephalopathy, RIE)是由于头颈部恶性肿瘤接受放射治疗后可能出现的一种严重并发症。虽然该疾病发病率不高,但因其不可逆性,一旦发生会严重影响患者生活质量乃至危及生命。早期识别和科学管理放射性脑病具有重要意义。了解该疾病是帮助患者更好康复的第一步。

## 一、基本概念

放射性脑病又称放射性脑损伤,系头颈部放射治疗过程中电离辐射对脑组织造成不可逆损伤而引发一系列脑功能障碍综合症。尤其常见于治疗颅内肿瘤、鼻咽癌、脑转移瘤等疾病的患者。其发病率较低,但具有迟发性,故预后较差。其发病机制复杂。临床表现包括从轻度的认知功能下降到严重的脑水肿、癫痫发作甚至神志障碍。近年来,精准放疗技术的进步与靶向治疗策略的探索为放射性脑病的预防和干预提供了新方向。本文旨在综述放射性脑病的发病机制、临床特征、诊断方法与治疗管理策略,提升对该病的认知水平,促进其早期识别与科学管理。

## 二、发病机制

放射性脑病的发病机制较为复杂,可能涉及多种病理过程的协同作用。其中被普遍认同的包括以下几种:

### 2.1 神经胶质细胞和炎症反应

电离辐射的持续暴露会激活小胶质细胞,同时诱导如TNF- $\alpha$ 、IL-6等促炎症因子以及包括MCP-1、ICAM-1在内的趋化因子的快速生成,并且在从受照射大脑中海马区和皮质区的促炎介质和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的mRNA和蛋白质表达明显上调,从而显著加重脑组织的炎症状态。另一方面,星形胶质细胞也受到激活,分泌大量促炎介质,包括COX-2、ICAM-1这些介质从而导致神经炎症。

### 2.2 神经受损

RT会对脑室下区(Subventricular Zone, SVZ)和海马齿状回的颗粒下区(Subgranular Zone, SGZ)白质的神经源性微环境产生某种改变。尤其SGZ对辐射非常敏感,辐射暴露可抑制SGZ前驱细胞的增殖及其向神经元的分化,同时会增加SGZ的细胞凋亡。<sup>[1]</sup>此外胼胝体、额叶等区域均易遭辐射损害,造成脑白质损伤。白质的损伤会直接影响信息传导,是导致认知障碍、记忆力减退的基本原因之一。

暴露辐射同样会影响神经元树突状结构,从而导致

回路功能障碍,进而影响认知功能。

### 2.3 血管损伤

放疗会引起脑内小血管内皮细胞损伤,导致血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)功能障碍,使液体、炎症因子和有害物质渗入脑组织,引发局部水肿和慢性炎症。长期血管闭塞还会造成慢性缺血,诱发脑白质变性和神经元代谢障碍,这也是引起放射性脑病后续脑组织损伤的关键因素。近年研究发现,放疗后局部脑组织还会持续高表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),导致新生成血管结构异常、通透性升高,诱导不可逆的二次损伤。

## 三、临床特点与诊断

### 3.1 临床特点

放射性脑病的临床表现具有进展性、隐匿性和多样性等特点,据发病时间和临床表现差异,放射性脑病通常分为急性期、亚急性期和迟发期三种类型。

急性型(Acute Radiation Encephalopathy, ARE)在放疗中或放疗之后几天到一周内发病,表征为头晕、恶心、呕吐等,通常由短暂性水肿引起,一般可自愈。

亚急性型(Subacute Radiation Encephalopathy, SRE)发病时间在化疗后一到三个月,表现为情绪波动、认知下降、短期记忆受损等,可能与脱髓鞘改变相关。

迟发性是(Delayed Radiation Encephalopathy, DRE)最常见也是最危险的一种类型,发病期在化疗后六个月以上甚至长达数年。常表现为认知退化、人格变化、反应迟钝,甚至出现痴呆样症状,严重者可伴有癫痫发作或局灶性神经功能障碍,如肢体无力、失语、步态不稳等。部分患者可能发展至脑坏死(Radiation Necrosis, RN)。

### 3.2 诊断

#### 3.2.1 医学影像诊断

影像学诊断最能作为诊断依据,但因放射性脑病起病隐匿、病程进展缓慢,其症状常与肿瘤复发或其他神经疾病相似,需要结合不同的影像方法对其鉴别。

磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)十

分常用,具有多个成像序列。一种常用的序列,即具有表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)的弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)可测量组织中水分子的随机运动。高细胞肿瘤具有低ADC,而ADC在RN中升高。一种方法是将T1/T2匹配,它将T1加权造影剂增强的体积与T2加权成像的边界进行比较。结论是高度相关的切缘与TP一致,而相关性差的切缘更可能是RN,此法具有较高的敏感性和特异性。<sup>[2]</sup>

弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可有效检测早期放射性脑损伤。<sup>[3]</sup>例如DWI通过检测表观扩散系数(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)反映水分子在组织中的扩散情况,进而辅助诊断RIE。需要注意的是,ADC在胶质瘤和RIE两种情况下的数值接近,因此需借助例如灌注加权成像的方法加以鉴别。

灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)可以辅助鉴别TP和RN。例如因活肿瘤完整的脉管系统,新血管生成增加,灌注和血容量增加。相对脑血容量(relative cerebral blood volume, rCBV)会在肿瘤情况下增加,而在RIE情况下则不会。此外,灌注MRI受位于血管、空气和骨骼附近的肿瘤的限制,因此检查时间较长。

磁共振波谱(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)通过显示各组织代谢的信息,并提供比传统MRI更详细的生物化学信息帮助诊断与鉴别RN和TP。

化学交换饱和转移(Chemical Exchange Saturation Transfer, CEST)利用分子内或分子间氢质子之间的交换效应来增强特定分子的信号。例如检测蛋白和肽的交换:TP因具有更高的蛋白质和肽含量,在肿瘤复发的情况下CEST信号相较于RN更高。CEST的采集时间较快,且无需注射造影剂。<sup>[4]</sup>

### 3.2.2 其他诊断方法

患者主诉在放射性脑损伤的诊断中具有重要意义,临床评估测试如蒙特利尔认知评估(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)和简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)等能够快速提示RT后患者出现的认知功能下降和脑功能损害等症状。结合患者病史以及临床表现能早期快速做出评估,并对之后的影像学治疗做出计划。

病理评估可通过切除、活检或微创技术对RIE进行诊断,但由于手术的潜在并发症,可能并不总是可行的。并且由于组织样本中可能存在RN和活肿瘤的混合模式,因此组织学并不总是提供明确的诊断。<sup>[5]</sup>近年来液体活检越来越多地用于肿瘤的分子分析,液体活检通过分析血

液、尿液等体液中的生物标志物,例如肿瘤释放到血液中的脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic acid, DNA)和循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cell, CTC),评估来自多个转移部位的脱落DNA以了解肿瘤异质性,早期检测化疗和靶向治疗后的耐药性,评估残留病灶等,可作为多种情况下的预后手段。此外,该项技术可能在其他液体(如腹水、尿液等)和分析物(如循环肿瘤RNA)中展现可分析方向,对于肿瘤防治非常具有潜在研究价值。<sup>[5]</sup>

介于RIE的隐匿性迟发性和多样性等,诊断的时候经常需要结合多种方法。并且建议接受RT的患者周期性进行医学检查,以及时评估治疗病灶以及预防排除新病灶。这里参考美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南:建议在最初的1-2年内每2-3个月进行一次脑部MRI检查,然后每4-6个月进行一次脑部MRI检查,无限期。<sup>[6]</sup>

## 四、治疗与管理

### 4.1 抗炎性反应

皮质类固醇(corticosteroid)例如泼尼龙可以通过口服或静脉注射的方式减少脑水肿和调节炎症来迅速缓解症状,需要注意的是,因皮质类固醇可能带给患者短期或长期后遗症,如高血糖,失眠,精神疾病等,建议根据个体,尽量按低剂量的皮质类固醇来控制症状。

中医的针灸疗法可重灸扶阳,补阳通阳并行,并从心胆配合通督调任论治神志。<sup>[7]</sup>在较多个案中均有成效,并且有研究表明电针干预可明显改善辐射引起的突触结构和功能损伤。

### 4.2 神经元保护

N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)拮抗剂例如美金刚(Memantine)原用于治疗中度至重度阿尔茨海默病引起的认知功能障碍。而电离辐射有可能诱导NMDAR的过度刺激和兴奋性毒性,导致神经元损伤甚至死亡。美金刚则能阻断这些受体,因此美金刚被证明可有效缓解辐射诱导的认知能力下降。

研究显示,过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR)激动剂可抑制小胶质细胞与星形胶质细胞中促炎细胞因子的释放,从而减轻神经炎症反应。此外,PPAR激动剂还可促进神经保护,改善神经元生存环境,在多种神经退行性疾病和脑损伤模型中展现出治疗潜力。例如吡格列酮(Pioglitazone)就已被证明具有抗炎和抗氧化作用。<sup>[14]</sup>

胆碱酯酶(Acetylcholinesterase, AChE)抑制剂在临床中被广泛用于认知功能干预。多奈哌齐(Donepezil)是目前广泛应用于认知障碍治疗的可逆性乙酰胆碱酯酶

抑制剂。除胆碱能效应外，它还能通过抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的激活，减轻放射后脑组织的神经炎症反应。

研究表明，对植物化学物质的探索研究正在成为缓解 RIE 症状的新的策略。例如，有研究通过分析大鼠大脑并得出结论，藏红花素会改变小鼠的神经元病理生理通路，赋予其神经保护特性；还可控制小胶质细胞活化，具有抗炎作用。<sup>[8]</sup>

#### 4.3 抗氧化和血管损伤修复

自由基清除剂如维生素 E 和依达拉奉，均可保护细胞膜免受脂质过氧化。此外依达拉奉还有抗炎的功效。

贝伐珠单抗（Bevacizumab）是一种靶向 VEGF 的静脉内人源化单克隆抗体，贝伐珠单抗通过特异性结合，阻断 VEGF 与其受体结合，避免新生成血管结构异常、通透性升高这些不良反应。此外还可显著减轻水肿，改善头疼、认知障碍等临床症状。需要注意的是，对于具有显著出血倾向，如凝血功能异常、活动性胃溃疡或存在胃肠道穿孔风险的患者，应评估风险收益，并考虑其他干预手段。

手术切除专门用于医学难治性或导致紧急神经功能损害的情况，但临床结果是否改善，是否存在并发症，精神功能是否会恶化，并没有足够的证据对这些安全隐患给出答复。建议综合病情，依靠患者选择决定是否实施。

#### 五、总结与展望

尽管现代放疗技术如调强放疗（intensity modulated radiation therapy, IMRT）与立体定向放射外科（Stereotactic Radiosurgery, SRS）在提高肿瘤控制率的同时显著降低了脑组织的照射剂量，但 RIE 的发生仍不可忽视。治疗上首先考虑贝伐珠单抗。虽然治疗手段多样，但由于多数治疗手段缺乏特异性，疗效有限且存在隐患。早期预防与及时识别显得尤为关键。

为尽量避免 RIE，放射性脑病的管理应注重以下方向：

（1）谨慎进行个体化放疗计划，优化剂量分布、减少正常脑组织受照量。

（2）定期通过 MRI 和其他功能成像早期发现可逆性脑损伤。

（3）放疗同期或术后联合使用神经类保护药物。

（4）了解疾病相关知识，提高对早期症状的识别能

力。

放射性脑病虽然在现阶段无法完全避免，但通过合理的放疗策略和持续的科研投入，将实现更高效的防治目标，切实改善患者的生存质量和神经功能预后。

#### 参考文献：

[1]Chu, Chengyan et al. "Stem-Cell Therapy as a Potential Strategy for Radiation-Induced Brain Injury." Stem cell reviews and reports vol. 16,4 (2020): 639-649. doi:10.1007/s12015-020-09984-7

[2]Mayo, Zachary S et al. "The dilemma of radiation necrosis from diagnosis to treatment in the management of brain metastases." Neuro-oncology vol. 26,12 Suppl 2 (2024): S56-S65.doi: 10.1093/neuonc/noad188

[3]赖静,林培欣,and 黄静."鼻咽癌放射性脑损伤的研究进展."肿瘤防治研究 50.11(2023):1133-1138.

[4]Mehrabian, Hatef et al. "Chemical Exchange Saturation Transfer MRI for Differentiating Radiation Necrosis From Tumor Progression in Brain Metastasis-Application in a Clinical Setting." Journal of magnetic resonance imaging : JMRI vol. 57,6 (2023): 1713-1725.doi: 10.1002/jmri.28440

[5]Nikanjam, Mina et al. "Liquid biopsy: current technology and clinical applications." Journal of hematology & oncology vol. 15,1 131. 12 Sep. 2022, doi : 10.1186/s13045-022-01351-y

[6]Horbinski, Craig et al. "NCCN Guidelines® Insights: Central Nervous System Cancers, Version 2.2022." Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN vol. 21,1 (2023): 12-20.doi: 10.6004/jnccn.2023.0002

[7]高金凤, et al."符文彬治疗放射性脑病经验探析."广州中医药大学学报 41.06(2024):1493-1498.doi:10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.06.018.

[8]Jarczewska, Karolina et al. "Raman signatures of astrocytoma metabolism alterations induced by crocin, fucoxanthin and lutein." Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy vol. 342 (2025): 126465. doi:10.1016/j.saa.2025.126465

作者简介：张艾嘉（1998-）女（汉族）辽宁铁岭人， 职称：护理师，研究方向：放射性脑病

单位：中山大学附属第一（南沙）医院 邮编：511466