

放射性脑损伤的治疗进展

程锦萍, 李红红, 唐亚梅

(中山大学孙逸仙纪念医院神经科, 广州 510120)

【摘要】放射治疗在控制头颈部肿瘤提高患者生存率的同时,对周围正常脑组织也造成不同程度的损伤,引起放射性脑坏死和认知功能下降,其发生率最高可达90%,严重影响患者的生活质量。研究人员近年来在多个层面上对放射性脑损伤的潜在病因进行了探索,通过筛查和鉴定不同干预靶点,为预防和治疗放射性损伤提供了新的策略。本文对放射性脑损伤的发生发展机制进行了综述,并回顾了现有的药物及非药物干预手段,提出了目前该领域面临的挑战及未来的研究方向。

【关键词】放射性脑损伤;发病机制;治疗策略

【中图分类号】R651.1+5

【文献标志码】A

【收稿日期】2024-01-30

Advances in the treatment of radiation-induced brain injury

Cheng Jinping, Li Honghong, Tang Yamei

(Department of Neurology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University)

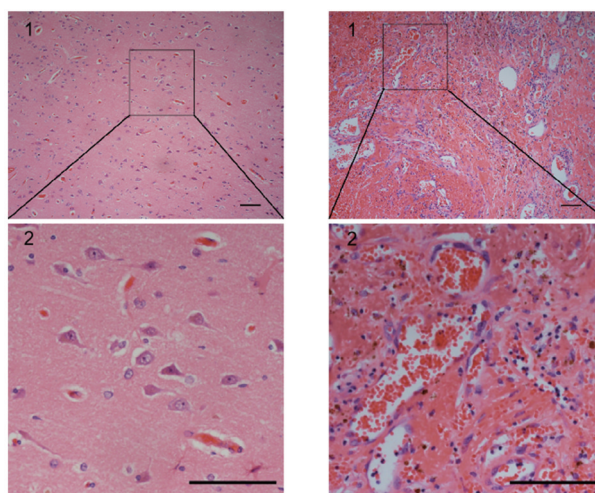
【Abstract】 Although radiotherapy can significantly increase the survival rate of patients with head and neck tumors, it also causes damage to the surrounding normal brain tissue, resulting in radiation-induced brain necrosis and cognitive decline, which shows an incidence rate up to 90% and seriously affects the quality of life of patients. In recent years, researchers have explored the potential etiologies of radiation-induced brain injury (RIBI) at various levels and have identified different types of targets for intervention, providing new strategies for the prevention and treatment of radiation-induced damage. This article reviews the mechanisms of the development and progression of RIBI and related pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions and proposes the current challenges and future research directions of this field.

【Key words】 radiation-induced brain injury; pathogenesis; treatment strategies

放射治疗是头颈部原发及转移肿瘤的最重要、最常见的治疗方法之一。然而,放疗在控制肿瘤的同时,不可避免地损伤周围的正常脑组织,造成放射性脑损伤(radiation-induced brain injury, RIBI)。据统计,在超过6个月生存期的脑部肿瘤患者中有50%~90%的患者出现放射性脑损伤^[1]。放射性脑损伤起病隐匿,多于放疗后复查或者急性症状发作而确诊,一旦确诊则进行性加重,早期可表现为疲倦、头晕、头痛等症状,大多可逆,后期出现癫痫发作、记忆力减退、精神行为异常,甚至形成脑疝最终导致患者死亡,严重损害患者生存质量,给社会和家庭带来沉重负担。

放射性脑损伤病理表现为纤维索性坏死、透明化、毛细血管扩张充血、微血栓形成、炎性细胞浸润和局灶性血管周围淋巴细胞聚集^[2],作者团队采集放射性脑损伤患者颞叶病灶手术切除标本苏木素伊红染色图片见图1。目前诊断主要依赖于头颅影像学,表现为照射野脑白质内出现“指状”分

布的水肿,部分病灶增强扫描可见强化,呈现花环样、泥沙样或地图样,部分患者的坏死病灶会逐渐囊性变而急剧扩大,作者团队采集案例见图2。



A. 病灶周围相对正常脑组织

B. 放射性脑损伤病灶

注:组织取自颞叶病灶手术入路相对正常的脑组织及病灶核心;A、B图中2为1的局部放大图片;比例尺为100 μm

图1 放射性脑损伤患者颞叶病灶手术切除标本
苏木素伊红染色图片

作者简介:程锦萍, Email: chengjp3@mail.sysu.edu.cn,

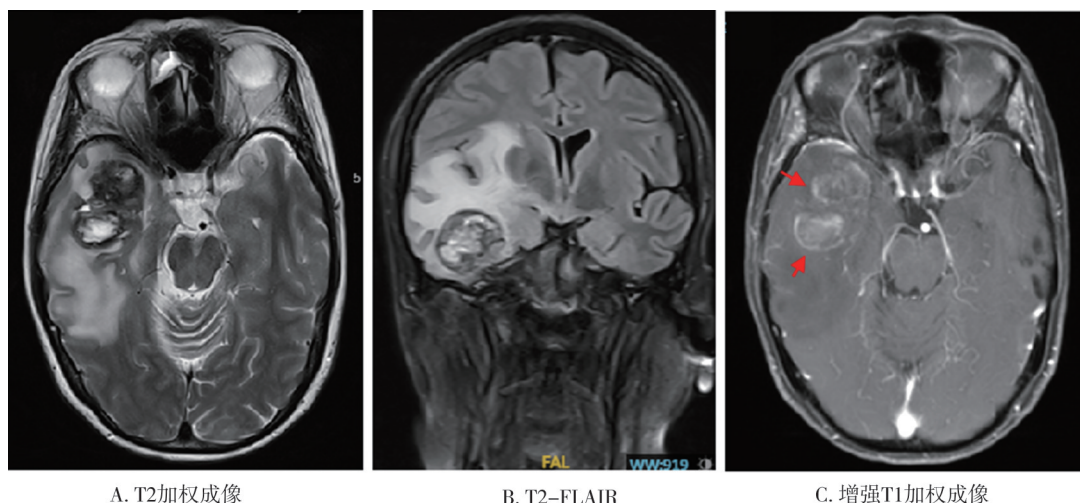
研究方向:放射性脑损伤的发病机制和诊疗策略。

通信作者:唐亚梅, Email: tangym@mail.sysu.edu.cn。

基金项目:国家杰出青年科学基金资助项目(编号:81925031);国家自然科学基金重点资助项目(编号:82330099);国家自然科学基金青年基金资助项目(编号:82304067)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1045.016>

(2024-05-18)



注:患者女,51岁;A为头颅MRI轴位T2加权成像,显示右侧颞叶囊性结节病灶并周围水肿形成;B为头颅MRI冠位T2-FLAIR成像,显示病灶周围水肿形成并中线移位,侧脑室受压;C为头颅MR轴位增强MRI,显示病灶呈花环样强化,造影剂外渗(红色箭头所指)

图2 放射性脑损伤的头磁共振图像

1 临床前研究

放射性脑损伤的发生机制尚不明确,目前主要考虑为以下4种学说:射线直接导致细胞DNA损伤、血管损伤、免疫炎症损伤、神经再生障碍,作者团队通过biorender绘制放射性脑损伤的发病机制见图3。

1.1 射线直接导致细胞DNA损伤

电离辐射通过直接和间接途径诱导DNA损伤。直接途径是指DNA通过辐射能量电离,间接途径是指水分子在辐射分解后产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[3]。后一途径可通过多种机制诱导DNA损伤,包括碱基损伤和释放、解聚、交联和断链^[4]。体外实验表明,DNA损伤可导致永久性细胞周期阻滞,出现细胞衰老^[5]。辐射也可导致p53介导的细胞凋亡,从而消除严重受损的细胞^[6-8]。DNA损伤反应可触发先天和适应性免疫调节^[9],引发炎症反应,可能损

害周围组织。值得注意的是,DNA损伤不仅发生在细胞核中,也发生于线粒体中,并且线粒体DNA比核DNA更容易受到损伤^[10]。

1.2 血管损伤

微血管损伤是指在辐射后的一段时间内(从数小时到数月至数年),出现毛细血管的病理改变,包括扩张、塌陷以及血管壁增厚和透明化。最初认为该现象是由于血管内皮细胞的凋亡引起的。然而,通过系统性的研究发现,在内皮细胞尚未发生结构损伤时,周细胞上的特异性标志物血小板衍生生长因子受体B (platelet derived growth factor receptor beta, PDGFR β)明显下调,从而介导血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏,参与放射后神经病理损伤和认知功能下降^[11]。此外,颅脑辐射还会导致小动脉的串珠样改变和收缩环形成,引起功能改变,包括灌注不足、血管脉动减弱以及对某些血管舒张药物如尼莫地平的反应降低^[12]。

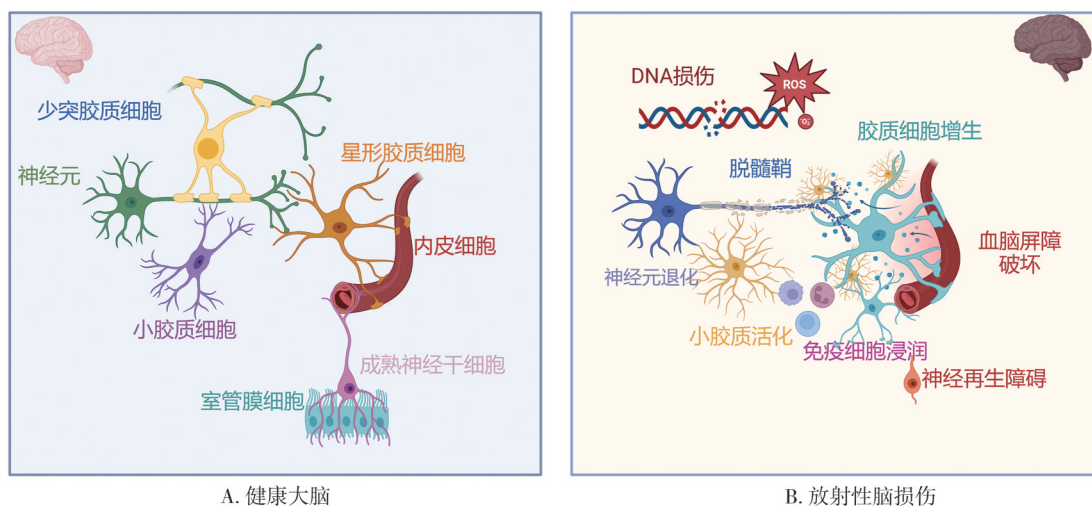


图3 放射性脑损伤的发病机制

1.3 胶质细胞损伤

1.3.1 小胶质细胞损伤 辐射后小胶质细胞形态发生明显改变,表现为胞体变大、突起变短、吞噬能力增强,介导放射性脑损伤的发病过程。除了形态改变外,线粒体呼吸也在小胶质细胞中增强,导致 ROS 的产生增加^[1, 13]。过量的 ROS 不仅会对邻近组织造成结构性损伤,而且还会作为第二信使进一步促进小胶质细胞的激活。活化的小胶质细胞还可释放大量炎症介质如 CC 趋化因子配体 2 (chemokine C-C motif, CCL2) 及 CCL8 吸引外周 CD8⁺ T 细胞中枢浸润并损伤神经元^[14],而受损伤的神经元中高迁移率蛋白 1 (high mobility group protein 1, HMGB1) 发生核移位并释放,可反过来促使小胶质细胞持续活化及产生炎症因子,形成恶性损伤环路^[15],这是早发性和晚发性放射性脑损伤中包括认知功能等临床症状及病灶不可逆转恶化的基础。

1.3.2 少突胶质细胞损伤 白质病变被认为是导致进行性认知功能下降的主要因素,这种认知功能下降通常在脑部照射后约 1 年出现。少突胶质细胞围绕轴突形成的髓鞘是中枢神经系统白质的重要成分。研究表明,啮齿动物全脑照射后数小时以内,少突胶质细胞的数量会明显下降,少突胶质细胞前体细胞的再生能力全部丢失,最终导致少突胶质细胞更新失败引起认知功能下降^[16]。

1.3.3 星形胶质细胞损伤 星形胶质细胞约占脑内胶质细胞总数的约 50%,被认为是一种具有高度异质性的细胞,具

有多种功能,包括保障血脑屏障的完整性,向神经组织提供营养支持,调节细胞外离子平衡,并在脑和脊髓外伤后的神经修复和胶质瘢痕形成过程中发挥作用^[17]。颅脑接受照射后,星形胶质细胞增生并高表达炎症因子。除此之外,这些反应性星形胶质细胞还会产生血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α), HIF-1 α 也会上调 VEGF 的表达,进一步加重 BBB 的损伤,导致功能失调。

1.3.4 神经再生障碍 辐射暴露不仅可以减弱神经祖细胞的增殖并诱导其凋亡,还可改变神经干细胞的命运。血管损伤和免疫炎症也形成了一个不利于神经祖细胞向成熟神经元分化的环境,使得在受照射的海马区中移植未照射的神经前体细胞无法分化为神经元,引起神经修复障碍^[18-19]。

在上述潜在机制研究的基础上,研究人员在动物模型上初步分析了部分干预的靶点的治疗效果 (表 1),但距离临床转化的尚有比较大的距离。

2 临床治疗

2.1 观察

Wang YX 等^[33]描述了 124 例因鼻咽癌接受放射治疗并在颞叶出现影像学改变的患者的动态随访结果,发现所有超过 2 cm 大小的造影剂增强病灶都出现了坏死,3 cm 或更大

表 1 一些潜在的放射性脑损伤治疗药物

作用机制	代表性药物	干预效果	参考文献
γ 分泌酶抑制剂	DAPT (GSI-IX; LY-374973)	逆转微循环低灌注,改善认知	[12]
C-C 趋化因子受体 2/5 型 (C-C chemokine receptor type 2/5, CCR2/5) 双重拮抗剂	Cenicriviroc	抑制 CD8 ⁺ T 细胞浸润及其穿孔素及颗粒酶的释放,减少神经元丢失,明显减小放射性脑损伤病灶体积	[14]
抗氧化剂	阿米福汀	减轻神经炎症及病灶形成	[20]
肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 抑制剂	雷米普利	降低神经病理损伤的严重程度和认知障碍	[21-22]
集落刺激因子-1 受体 (colony-stimulating factor 1 receptor, CSF1R) 抑制剂	PLX5622 PLX3397	改善认知功能	[23]
过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptor α , PPAR α) 拮抗剂	fenofibrate	抑制海马区神经元的丢失和小胶质细胞的活化	[24]
PPAR γ 拮抗剂	pioglitazone	改善认知,减少神经元凋亡	[25]
四环类抗生素	minocycline	保护新生神经元,改善认知	[26]
低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 抑制剂	topotecan	减轻放射性脑坏死病灶	[27]
趋化因子受体-4 (C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCR4) 抑制剂	AMD3100	减轻放射性脑坏死病灶	[27]
糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 抑制剂	SB415286	减轻放射性脑坏死病灶	[28]
嘌呤能 P2X7 受体 (purinergic receptor P2X, ligand gated ion channel 7, P2RX7) 抑制剂	Brilliant BlueG	抑制小胶质细胞活化,改善认知	[29]
Kv1.3 钾离子通道抑制剂	ShK-170	抑制小胶质细胞活化,改善认知	[30]
非甾体类抗炎药物	indomethacin	保护神经再生	[19]
激素	褪黑素	减轻放射性脑水肿、坏死及神经元退变	[31]
干细胞替代治疗	人骨髓间充质干细胞	脑损伤的修复,改善神经功能,并对炎症、氧化应激和神经元损伤具有保护作用	[32]

的病灶形成了边缘强化的坏死肿块。脑白质病变 (white matter lesions, WMLs) 是唯一单独出现的病变, 增强病变总是伴有 WML, 而囊性变总是伴有 WMLs 和增强病变, 囊性变的出现会明显晚于 WMLs 和造影剂增强病变。其中 28% 的 WMLs、39% 的增强病变和 7% 的囊性变会自行消退。由于放射性脑损伤并不是绝对无症状和进展性的, 因此认为部分病例可进行密切观察而不需要特别的处理, 尤其是病变较小且位于非功能区的病例。但也有研究表明, 首次确诊放射性脑损伤后 3 个月内启动的早期治疗可降低患者 52% 的全因死亡风险, 亚组分析显示不论在确诊时是否出现神经系统损伤症状, 早期治疗放射性脑损伤的生存获益没有差别。该研究为放射性脑损伤最佳治疗时机选择提供了高级别循证医学证据^[34]。

2.2 免疫调节: 皮质类固醇

对于有症状的放射性脑损伤患者, 皮质类固醇通常是一线治疗药物, 因为它能有效减轻与脑水肿相关的症状, 还能抑制辐射损伤中的促炎症级联反应^[35]。有回顾性研究发现, 皮质类固醇中小剂量治疗方案 (甲泼尼龙以静脉输注形式进行治疗, 连续 5 d 每天给予 1 mg/kg, 然后连续 5 d 每天给予 40 mg, 接着口服强的松每天 30 mg, 并逐渐减量 5 mg/周, 维持剂量为每天 10 mg, 持续 3 个月) 与冲击方案 (甲泼尼龙以静脉输注形式进行治疗, 连续 3 d 每天给予 500 mg, 接着连续 4 d 每天给予 80 mg, 再连续 4 d 每天给予 40 mg, 然后口服强的松每天 30 mg, 并逐渐减量 5 mg/周, 维持剂量为每天 10 mg, 持续 3 个月) 在影像学反应率、临床症状或认知功能的变化等方面没有明显的差异, 后者继发感染的发生率更高^[36]。因此, 需要根据患者具体病情对皮质类固醇方案进行调整, 患者的影像学特征可能做作为临床上激素疗效的关键预测因子^[37]。

2.3 血脑屏障修复

2.3.1 贝伐珠单抗 贝伐珠单抗是一种重组的人源化单克隆 IgG1 抗体, 它能够阻断 VEGF 结合到内皮细胞表面受体, 从而减轻血管的通透性, 促进血管的正常化。多项临床研究一致认为, 放射性脑损伤患者经过贝伐珠单抗治疗后行头颅

磁共振检查发现水肿明显减退 (图 4, 患者男, 31 岁), 而且这种反应可能与症状或功能改善有关^[38-45]。对于影像学 T2 flair 明显高信号且不存在出血、囊性变的患者推荐使用贝伐珠单抗静脉滴注。贝伐珠单抗治疗可修复血脑屏障, 可能减少抗原泄漏和免疫细胞 (包括中性粒细胞和淋巴细胞) 的浸润。基线中性粒/淋巴细胞比率 (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) 较低的患者往往对贝伐珠单抗治疗疗效更佳, NLR、放疗与脑坏死诊断的间隔时间、诊断脑坏死与贝伐珠单抗治疗之间的时间间隔是预测贝伐珠单抗治疗效果的可靠因子^[46]。

2.3.2 阿帕替尼 阿帕替尼是一种口服酪氨酸激酶抑制剂, 选择性抑制 VEGF 受体 2。1 项 2 期单臂前瞻性研究通过入组 36 例放射性脑损伤患者, 采用了 Simon 极小极大两阶段设计的方法 (19 例入组 1 期, 17 例入组 2 期), 进行了口服阿帕替尼 (250 mg, 1 次/d, 共 4 周) 疗效和安全性评估。在总体临床疗效评估中, 22 例 (61.1%) 在第 4 周脑水肿体积减少 $\geq 25\%$ 。31 例脑坏死病变中, 19 例 (61.3%) 显示脑坏死病灶体积减小。最常见的 1~2 级不良事件是手足综合征、疲劳和高血压, 没有与治疗相关的 4~5 级毒性反应。该项研究提示口服阿帕替尼治疗放射性脑损伤的疗效和耐受性均良好, 为放射性脑损伤患者提供新的治疗选择^[47]。

2.3.3 沙利度胺 沙利度胺是一种谷氨酸衍生物, 最早广泛使用为止呕和镇静药物, 但由于致畸作用, 该药物被撤出市场。最近的研究表明沙利度胺可增强血管壁完整性, 在治疗胃肠道出血、遗传性出血性毛细血管扩张症和脑动静脉畸形方面具有较好效果。1 项 II 期、单臂前瞻性试验通过入组 58 例对贝伐单抗和皮质类固醇疗效不佳或有禁忌证的放射性脑损伤患者, 采用 simon 二阶段设计方法, 结果显示经沙利度胺治疗 15 周后, 27 例患者脑水肿体积减小 $\geq 25\%$, 总有效率为 46.6% (95%CI=33.3%~60.1%)。此外, 通过正常组织的晚期影响主观、客观、管理、分析 (late effects normal tissue task force-subjective, objective, management and analytic, LENT/SOMA) 量表评估显示, 与基线相比, 43.1% 患者有临床症状的改善; 根据蒙特利尔认知评估 (Montreal cognitive assess-

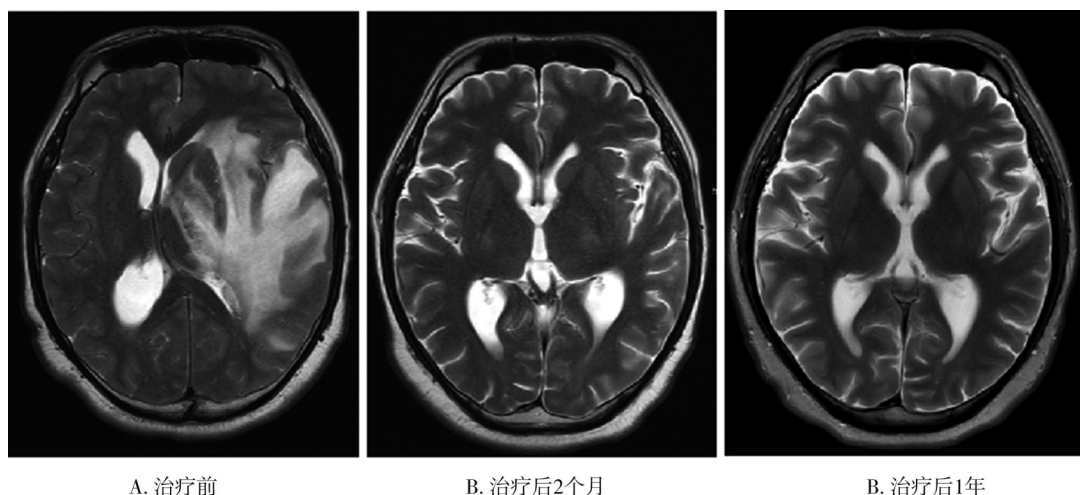


图 4 放射性脑损伤患者接受贝伐珠单抗治疗前后的头颅 MRI (T2WI) 图像

ment, MoCA) 量表评估, 62.1% 患者有认知评分的提升。研究中未出现 3 级及以上的不良事件, 表明沙利度胺对放射性脑损伤的治疗是有效且安全^[11]。

2.3.4 自由基清除剂

2.3.4.1 依达拉奉 依达拉奉是一种神经保护药, 它能够通过螯合自由基产生巯基, 进一步可分解为二价铁离子和丙酮酸, 从而发挥清除氧自由基的作用。同时, 它还可以抑制炎症反应, 并促进神经细胞修复的作用。临床上常用于缺血缺氧性脑血管病的急性治疗。一项 2 期临床试验纳入 137 例放射性脑坏死患者, 这些患者接受了常规类固醇治疗, 并被随机分为对照组和依达拉奉组 (静脉注射 30 mg, 2 次/d, 连续使用 2 周)。3 个月后, 根据 T2 加权图像估算的水肿体积显示, 55.6% 的依达拉奉治疗患者的水肿程度减少 $\geq 25\%$, 明显高于对照组 (35.4%, $P=0.025$)。根据 LENT/SOMA 量表评估, 61.1% 接受依达拉奉治疗的患者的神经症状和体征有所改善, 而对照组的这一比例为 38.5% ($P=0.006$)^[48]。

2.3.4.2 维生素 E 维生素 E 又称为生育酚, 是一种重要的抗氧化剂, 能够中和自由基。11 项前瞻性非随机研究纳入至少 5 年无肿瘤复发证据的放射性脑坏死患者, 每天 2 次口服 1 000 IU 的维生素 E, 持续 1 年^[49]。研究发现, 与未接受积极治疗的对照组相比, 接受维生素 E 治疗的患者总体认知功能、语言功能均有明显改善。

2.3.5 神经元保护

2.3.5.1 美金刚 美金刚是一种兴奋性氨基酸受体拮抗剂^[50], 临床上常用于治疗中重度阿尔茨海默病。为了明确美金刚对全脑放射治疗后患者认知功能是否同样具有保护作用, 美国放疗肿瘤学组纳入了 508 例成年脑转移患者, 并将它们随机分为安慰剂组和美金刚组 (20 mg/d)。在放疗后 3 d 内开始治疗, 持续 24 周, 进行了认知功能的系列标准化测试。初步结果表明, 美金刚的耐受性良好, 与安慰剂相比无明显毒副作用。虽然 24 周时延迟回忆这一主要终点有小幅下降, 但缺乏统计学意义, 可能由于入组患者过少。总的来说, 接受美金刚治疗的患者随着时间的推移认知功能会更好, 美金刚会延缓认知功能下降的速度, 并降低全脑放射治疗的患者在记忆力、执行功能和处理速度方面下降的程度^[51]。

2.3.5.2 多奈哌齐 多奈哌齐是一种可逆的胆碱酯酶抑制剂, 也常用于改善阿尔茨海默病的认知功能^[52]。1 项 III 期试验纳入了接受局部或全脑放射治疗的患者并将他们分为安慰剂组和多奈哌齐治疗组 (安慰剂及多奈哌齐均为 5 mg/d, 6 周; 10 mg/d, 18 周), 结果显示, 治疗 24 周后, 各组之间的认知综合评分 (注意力、执行功能、运动速度和灵活性) 无明显差异 ($P=0.480$), 但多奈哌齐组在记忆力 (识别力, $P=0.027$; 辨别力, $P=0.007$) 以及运动速度和灵巧性 ($P=0.016$) 方面明显改善。在认知综合能力 ($P=0.010$)、延迟回忆能力 ($P=0.004$)、注意力 ($P=0.010$)、视觉运动技能 ($P=0.020$) 及运动速度和灵巧性 ($P<0.001$) 方面, 发现治疗前认知功能与治疗之间存在明显的交互作用, 多奈哌齐对在研究治疗前认知能力受损较严重的人的获益更大^[53]。

2.3.5.3 二甲双胍 二甲双胍是一种成熟的口服降糖药, 动

物实验表明, 全身给药二甲双胍可激活非典型蛋白激酶 C (atypical protein kinase C, aPKC)-CREB 结合蛋白 (CREB-binding protein, CBP) 通路, 从而增加神经发生, 改善空间记忆, 促进感觉运动和认知功能恢复^[54]。Ayoub R 等^[54]在接受过头颅放射治疗的小儿脑肿瘤幸存者中开展了一项双盲、安慰剂对照交叉试验 (NCT02040376)。该试验以安全性、可行性、认知测试以及白质和海马体的磁共振成像测量为终点进行评估。24 例参与者同意并被随机分配完成为期 12 周的二甲双胍 (A) 和安慰剂 (B) 治疗周期 (在每个治疗周期的第 1 周, 每天口服 500 mg/m² 的二甲双胍或安慰剂; 从第 2 周开始, 剂量增加到每天 1 000 mg/m², 并持续 12 周周期的剩余时间), 治疗顺序为 AB 或 BA, 交叉治疗时有 10 周的洗脱期。研究没有发现与二甲双胍相关的临床安全问题和严重不良事件。通过线性混合模型分析发现所有认知结果都出现了序列效应 (sequence effects)。对于在第 1 周期中拥有完整数据的参与者, 二甲双胍在陈述性记忆和工作记忆测试中的表现优于安慰剂。该研究表明, 在小儿脑肿瘤长期幸存者中开展二甲双胍对认知和大脑结构影响的临床试验是可行的, 而且二甲双胍在这一人群中的使用是安全和可耐受的。该项试点试验并不是为了测试二甲双胍对认知恢复和大脑生长的疗效, 但初步结果令人鼓舞, 值得在大型多中心 III 期试验中进一步研究。

2.3.6 高压氧治疗 高压氧是在超过一个大气压的环境中呼吸纯氧气来促进神经细胞的损伤修复。虽然一些脑放射性坏死患者尝试了高压氧疗法, 但支持其使用的数据有限, 仅有少量回顾性病例报告和病例对照^[55]。1 项前瞻性单臂研究正在评估针对脑放射性坏死的高压氧疗法 (NCT02714465), 研究对象为 10~75 岁, 在放射治疗后出现放射性坏死临床和影像学病灶的患者。在这项试验中, 如果患者在前 24 次治疗后影像学上有改善, 他们将最多接受 40 次高压氧治疗, 但该临床研究结果尚未报道。

2.3.7 手术治疗 虽然临床上经常使用手术切除来治疗进行性放射性坏死, 但目前还没有前瞻性试验报告手术治疗脑放射性坏死的疗效。1 项回顾性研究分析了 24 例鼻咽癌放疗后因颞叶放射性脑坏死且存在明显占位效应的患者 (16 例单侧和 8 例双侧, 年龄在 39~69 岁; 23 例患者的鼻咽癌处于缓解期), 他们接受开颅和颞叶增强病灶切除并接受系列影像学检查动态随访。研究发现, 脑水肿在术后很快消退。复发率和再次手术率分别为 6.3% 和 3.1%。无手术相关死亡病例。中位生存期为 72 个月, 67% 的患者在最后一次随访时卡诺夫斯基表现量表评分 (Karnofsky performance scale score) 大于或等于 70%^[56]。另外 1 项回顾性研究分析了曾因脑转移而接受立体定向放射外科治疗 (stereotactic radiosurgery, SRS) 15 例疑似放射性坏死病变患者的手术治疗结果。手术后, 除 1 例患者外, 所有患者的神经功能均得到改善, 未出现并发症。所有患者的脑水肿都有所改善, 可以减少甚至暂停皮质类固醇治疗。经组织学鉴定, 7 例患者为单纯放射性脑坏死; 另外 8 例患者为放射性脑坏死合并肿瘤复发。总生存期的中位数为 19 个月^[57]。因此, 对于有症状并且有中线移位的放射性脑损伤患者, 积极的手术治疗可能缓

解占位效应和脑水肿,提高整体生活质量,避免长期接受皮质类固醇治疗。

3 总结与展望

由于立体定向放射手术的广泛应用和复发后再照射的增加,放射性脑损伤的发病率明显上升,但在诊断这种复杂的脑损伤方面仍然存在重大挑战。此外,目前针对放射性脑损伤虽有更多的治疗选择,尤其是贝伐单抗效果特别明显,但仍需要更多的研究进一步明确以下几个问题:①确定哪些接受放射治疗的患者有发生脑损伤的风险以及如何将这些风险降到最低;②通过影像学、血液检查或其他非侵入性技术更准确地诊断放射性脑损伤并进行疗效监测或预后评估;③明确治疗时机,是否需要在神经症状和体征发生发展之前迅速治疗这些患者。充分利用临床资源优势,明确放射性脑损伤的流行病学特征,挖掘其危险因素,进一步筛选高灵敏度及强特异性的生物影像学标志物并建立早期诊断预警预报系统,实现早诊早治势在必行;另一方面,通过队列筛选出差异分子探索发病机制,并开发出针对药物和非药物干预手段,通过临床验证其有效性及安全性,是当前亟须解决的重要问题。

参 考 文 献

- [1] Makale MT, McDonald CR, Hattangadi-Gluth JA, et al. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(1):52-64.
- [2] Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2008, 25(2):51-58.
- [3] Santivasi WL, Xia F. Ionizing radiation-induced DNA damage, response, and repair[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(2):251-259.
- [4] Chopp M, Chan PH, Hsu CY, et al. DNA damage and repair in central nervous system injury: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop Summary[J]. *Stroke*, 1996, 27(3):363-369.
- [5] d'Adda Fagagna F. Living on a break: cellular senescence as a DNA-damage response[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(7):512-522.
- [6] Rahmathulla G, Marko NF, Weil RJ. Cerebral radiation necrosis: a review of the pathobiology, diagnosis and management considerations[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(4):485-502.
- [7] Hafner A, Bulyk ML, Jambhekar A, et al. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4):199-210.
- [8] Vousden KH, Lane DP. p53 in health and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(4):275-283.
- [9] Xu Y. DNA damage: a trigger of innate immunity but a requirement for adaptive immune homeostasis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(4):261-270.
- [10] Kam WW, Banati RB. Effects of ionizing radiation on mitochondria[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65:607-619.
- [11] Cheng JP, Jiang JR, He BX, et al. A phase 2 study of thalidomide for the treatment of radiation-induced blood-brain barrier injury[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(684):eabm6543.
- [12] Yang YH, Li HH, Xu YT, et al. Notch signaling mediates radiation-induced smooth muscle cell hypermuscularization and cerebral vasculopathy[J]. *Stroke*, 2022, 53(12):3751-3762.
- [13] Lumnitzky K, Szatmári T, Sáfrány G. Ionizing radiation-induced immune and inflammatory reactions in the brain[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:517.
- [14] Shi ZS, Yu P, Lin WJ, et al. Microglia drive transient insult-induced brain injury by chemotactic recruitment of CD8⁺ T lymphocytes[J]. *Neuron*, 2023, 111(5):696-710.
- [15] Zhang Z, Jiang JR, He Y, et al. Pregabalin mitigates microglial activation and neuronal injury by inhibiting HMGB1 signaling pathway in radiation-induced brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):231.
- [16] Piao JH, Major T, Auyeung G, et al. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors remyelinate the brain and rescue behavioral deficits following radiation[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(2):198-210.
- [17] Lee HG, Wheeler MA, Quintana FJ. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(5):339-358.
- [18] Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, et al. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction[J]. *Nat Med*, 2002, 8(9):955-962.
- [19] Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis[J]. *Science*, 2003, 302(5651):1760-1765.
- [20] Zhao XH, Cheng JP, Gui SS, et al. Amifostine-loaded nanocarrier traverses the blood-brain barrier and prevents radiation-induced brain injury[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(12):15203-15219.
- [21] Lee TC, Greene-Schloesser D, Payne V, et al. Chronic administration of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, prevents fractionated whole-brain irradiation-induced perirhinal cortex-dependent cognitive impairment[J]. *Radiat Res*, 2012, 178(1):46-56.
- [22] Kim JH, Brown SL, Kolozsvary A, et al. Modification of radiation injury by ramipril, inhibitor of angiotensin-converting enzyme, on optic neuropathy in the rat[J]. *Radiat Res*, 2004, 161(2):137-142.
- [23] Acharya MM, Green KN, Allen BD, et al. Elimination of microglia improves cognitive function following cranial irradiation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:31545.
- [24] Ramanan S, Kooshki M, Zhao WL, et al. The PPAR α agonist fenofibrate preserves hippocampal neurogenesis and inhibits microglial activation after whole-brain irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(3):870-877.
- [25] Zhao WL, Payne V, Tommasi E, et al. Administration of the peroxisomal proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone during fractionated brain irradiation prevents radiation-induced cognitive impairment[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(1):6-9.
- [26] Zhang LY, Li K, Sun R, et al. Minocycline ameliorates cognitive impairment induced by whole-brain irradiation: an animal study[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9:281.
- [27] Yang RM, Duan C, Yuan LY, et al. Inhibitors of HIF-1 α and CXCR4 mitigate the development of radiation necrosis in mouse brain[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(4):1016-1025.
- [28] Jiang XY, Perez-Torres CJ, Thotala D, et al. A GSK-3 β inhibitor protects against radiation necrosis in mouse brain[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(4):714-721.
- [29] Xu PF, Xu YT, Hu B, et al. Extracellular ATP enhances

radiation-induced brain injury through microglial activation and paracrine signaling via P2X7 receptor[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 50: 87-100.

[30] Peng Y, Lu K, Li ZC, et al. Blockade of Kv1.3 channels ameliorates radiation-induced brain injury[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(4): 528-539.

[31] Hladik D, Tapio S. Effects of ionizing radiation on the mammalian brain[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2016, 770(Pt B): 219-230.

[32] Soria B, Martin-Montalvo A, Aguilera Y, et al. Human mesenchymal stem cells prevent neurological complications of radiotherapy[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:204.

[33] Wang YX, King AD, Zhou H, et al. Evolution of radiation-induced brain injury: MR imaging-based study[J]. *Radiology*, 2010, 254(1): 210-218.

[34] Pan D, Rong XM, Chen DP, et al. Mortality of early treatment for radiation-induced brain necrosis in head and neck cancer survivors: a multicentre, retrospective, registry-based cohort study[J]. *EClinical Medicine*, 2022, 52: 101618.

[35] Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis[J]. *Neurologist*, 2003, 9(4): 180-188.

[36] Zhuo XH, Huang XL, Yan MS, et al. Comparison between high-dose and low-dose intravenous methylprednisolone therapy in patients with brain necrosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 137: 16-23.

[37] Cai JH, Cheng JP, Li HH, et al. A nomogram for the prediction of cerebrovascular disease among patients with brain necrosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2019, 132: 34-41.

[38] Tye K, Engelhard HH, Slavin KV, et al. An analysis of radiation necrosis of the central nervous system treated with bevacizumab[J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(2): 321-327.

[39] Lubelski D, Abdullah KG, Weil RJ, et al. Bevacizumab for radiation necrosis following treatment of high grade glioma: a systematic review of the literature[J]. *J Neurooncol*, 2013, 115(3): 317-322.

[40] Chung C, Bryant A, Brown PD. Interventions for the treatment of brain radionecrosis after radiotherapy or radiosurgery[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 7(7): CD011492.

[41] Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5): 1487-1495.

[42] Xu YT, Rong XM, Hu WH, et al. Bevacizumab monotherapy reduces radiation-induced brain necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients: a randomized controlled trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(5): 1087-1095.

[43] Khan M, Zhao ZH, Arooj S, et al. Bevacizumab for radiation necrosis following radiotherapy of brain metastatic disease: a systematic re-

view & meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 167.

[44] Dashti SR, Spalding A, Kadner RJ, et al. Targeted intraarterial anti-VEGF therapy for medically refractory radiation necrosis in the brain[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2015, 15(1): 20-25.

[45] Baroni LV, Alderete D, Solano-Paez P, et al. Bevacizumab for pediatric radiation necrosis[J]. *Neurooncol Pract*, 2020, 7(4): 409-414.

[46] Cai JH, Xue RQ, Yue ZW, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor for treatment of radiation-induced brain necrosis with bevacizumab in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(1): e583.

[47] He L, Pi YX, Li Y, et al. Efficacy and safety of apatinib for radiation-induced brain injury among patients with head and neck cancer: an open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 113(4): 796-804.

[48] Tang YM, Rong XM, Hu WH, et al. Effect of edaravone on radiation-induced brain necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: a randomized controlled trial[J]. *J Neurooncol*, 2014, 120(2): 441-447.

[49] Chan AS, Cheung MC, Law SC, et al. Phase II study of alpha-tocopherol in improving the cognitive function of patients with temporal lobe radionecrosis[J]. *Cancer*, 2004, 100(2): 398-404.

[50] Robinson DM, Keating GM. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease[J]. *Drugs*, 2006, 66(11): 1515-1534.

[51] Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(10): 1429-1437.

[52] Cui X, Guo YE, Fang JH, et al. Donepezil, a drug for Alzheimer's disease, promotes oligodendrocyte generation and remyelination[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(11): 1386-1393.

[53] Rapp SR, Case LD, Peiffer A, et al. Donepezil for irradiated brain tumor survivors: a phase III randomized placebo-controlled clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15): 1653-1659.

[54] Ayoub R, Ruddy RM, Cox E, et al. Assessment of cognitive and neural recovery in survivors of pediatric brain tumors in a pilot clinical trial using metformin[J]. *Nat Med*, 2020, 26(8): 1285-1294.

[55] Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review[J]. *Radiother Oncol*, 2004, 72(1): 1-13.

[56] Wong ST, Loo KT, Yam KY, et al. Results of excision of cerebral radionecrosis: experience in patients treated with radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Neurosurg*, 2010, 113(2): 293-300.

[57] Telera S, Fabi A, Pace A, et al. Radionecrosis induced by stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of surgery and outcome of disease[J]. *J Neurooncol*, 2013, 113(2): 313-325.

(责任编辑:曾 玲)