

神经系统放射损伤 诊疗手册

Manual of
Radiation Injury
to the Nervous System

主编 唐亚梅



人民卫生出版社



神经系统放射损伤

诊疗手册

主 编 唐亚梅

编 者 (按姓氏笔画排序)

马晓晓 (中山大学孙逸仙纪念医院)
石小蕾 (中山大学孙逸仙纪念医院)
李 艺 (中山大学孙逸仙纪念医院)
苏宇雄 (中山大学附属口腔医院)
张 恺 (中山大学附属口腔医院)
陈黎红 (中山大学孙逸仙纪念医院)
袁智敏 (中山大学孙逸仙纪念医院)
翁雪玲 (中山大学孙逸仙纪念医院)
唐亚梅 (中山大学孙逸仙纪念医院)
容小明 (中山大学孙逸仙纪念医院)
彭 英 (中山大学孙逸仙纪念医院)
黎 阳 (中山大学孙逸仙纪念医院)
潘 锐 (中山大学孙逸仙纪念医院)
冀二妮 (中山大学孙逸仙纪念医院)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

神经系统放射损伤诊疗手册/唐亚梅主编. —北京: 人民卫生出版社, 2012. 11

ISBN 978-7-117-16358-3

I. ①神… II. ①唐… III. ①神经系统疾病-放射损伤-诊疗-手册 IV. ①R818.81-62

中国版本图书馆CIP数据核字 (2012) 第229954号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

神经系统放射损伤诊疗手册

主 编: 唐亚梅

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 11 插页: 4

字 数: 214 千字

版 次: 2012 年 11 月第 1 版 2012 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16358-3/R · 16359

定 价: 36.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

主编简介

唐亚梅 副教授，硕士生导师，中山大学孙逸仙纪念医院脑血管专科副主任；2002年获中山大学神经病学七年制临床硕士学位；2004至2006年赴美国Medical College of Georgia进行课题研究；2007年获博士学位，获“南粤优秀研究生”，同年获国家自然科学基金委员会、中德科学中心遴选，作为中国优秀博士生代表参加第57届诺贝尔奖获得者大会；2008年入选中山大学孙逸仙纪念医院首批“逸仙优秀医学人才”资助计划；2011年入选广州市“珠江科技新星”资助计划。唐亚梅长期从事放射性神经系统损伤和脑血管疾病相关研究，对头颈部肿瘤及神经系统肿瘤放射治疗后出现的神经系统损伤进行了一系列开创性的研究，主持国家自然科学基金3项，省市校级课题4项，相关结果获邀于北美脑损伤年会上作大会发言（2009 NABIS），并获得2010年欧洲神经病学大会（2010 FENS）优秀青年学者大会旅行资助奖励；发表论文20余篇，其中SCI收录文章16篇。

前言

头颈部的原发肿瘤或转移瘤在放射治疗后，常继发神经系统放射损伤，包括脑实质损伤，脑神经损伤和脊髓损伤。脑实质损伤可出现认知功能下降、意识障碍、癫痫综合征、肢体功能障碍，症状严重者可出现昏迷甚至死亡；脑神经损伤可出现视力下降甚至失明，吞咽困难、饮水呛咳及构音障碍等延髓麻痹症状；脊髓损伤可出现肢体功能障碍、二便障碍等。针对上述症状进行早期、规范的治疗，对相应的功能障碍进行早期康复训练，可有效改善放射后神经系统损伤，阻止病情进一步恶化，显著提高患者的生存质量。

目前国内外尚未有针对放射性神经系统损伤的临床诊断、治疗手册可供临床医师参考，为此，我们参考近年国内外的文献资料，在我们此前出版的《放射性神经损伤》专著的基础上，精心编写了这本手册，希望对临床一线的神经内科、神经外科、肿瘤科、放疗科、眼科、儿科、康复科的临床医师提供诊断治疗的参考。

本书的编者来自中山大学各大附属医院，有着丰富的临床经验，通过查阅文献，并紧密结合临床实践，编写出这本手册。由于时间仓促且水

平能力有限，难免出现错误和文字上的疏漏。对此，除向广大读者致歉外，还望批评指正。

在本书的编写过程中，我们得到了编委所在单位领导的大力支持，值此深表谢意。

唐亚梅

2012.8

目录

第一章 放射性脑损伤

第一节	流行病学概论·····	1
第二节	放射性脑损伤的病因及发病机制·····	1
第三节	放射性脑损伤的病理改变·····	6
第四节	放射性脑损伤的临床特点·····	7
第五节	放射性脑损伤的诊断、治疗和预防·····	25

第二章 放射性脊髓损伤

第一节	流行病学概论·····	59
第二节	放射性脊髓损伤的发病机制·····	63
第三节	放射性脊髓损伤的病理改变·····	66
第四节	放射性脊髓损伤的临床表现及 影像学改变·····	67
第五节	放射性脊髓损伤的诊断、治疗和 预防·····	72

第三章 放射性脑神经损伤

第一节	流行病学概论·····	86
第二节	放射性脑神经损伤的发病机制及 研究现状·····	87
第三节	放射性脑神经损伤的病理改变·····	95
第四节	放射性脑神经损伤的临床特点·····	96

第五节	放射性脑神经损伤的诊断、治疗和预防	103
-----	-------------------	-----

第四章 放射性头颈部血管损伤

第一节	流行病学概论	115
第二节	放射性头颈部血管损伤的发病机制	117
第三节	放射性头颈部血管损伤的临床表现	121
第四节	放射性头颈部血管损伤的诊断及鉴别诊断	125
第五节	放射性头颈部血管损伤的治疗和预防	129

第五章 放射性垂体功能减退

第一节	垂体解剖及生理特点	138
第二节	放射性垂体功能减退的病因及发病机制	142
第三节	放射性垂体功能减退的影像学表现	144
第四节	放射性垂体功能减退的类型及治疗	144

第六章 神经系统放射后继发精神心理障碍

第一节	流行病学概论	157
第二节	发病机制及研究现状	158
第三节	放射后继发精神心理障碍的临床表现及诊断	162
第四节	放射后继发精神心理障碍的治疗	168

第七章 儿童放射性脑损伤

第一节	儿童颅内肿瘤的流行病学概论·····	217
第二节	儿童颅内肿瘤放射治疗特点·····	218
第三节	儿童放射性脑损伤发病机制·····	222
第四节	儿童放射性脑损伤影像学特点及 临床分类·····	224
第五节	儿童放射性脑损伤诊断、治疗和 预防·····	230

第八章 放射性涎腺及颌骨损伤

第一节	放射性涎腺损伤·····	238
第二节	放射性颌骨损伤·····	248

第九章 放射性损伤的康复治疗及相关 并发症护理

第一节	神经系统的可塑性与康复·····	261
第二节	放射性脑脊髓损伤及并发症的常用 评定技术·····	263
第三节	放射性脑脊髓损伤后常见功能障碍的 康复·····	267
第四节	放射性并发症的护理·····	278

第十章 放射性脑脊髓病患者的饮食管理

第一节	建立良好的饮食习惯·····	292
第二节	加强吞咽训练·····	295
第三节	胃造瘘的饮食护理·····	301

第十一章 放射性脑脊髓损伤的治疗进展

- 第一节 放射性脑脊髓损伤的干细胞治疗····· 305
- 第二节 放射性脑脊髓损伤的基因治疗····· 325



第一章 放射性脑损伤

第一节 流行病学概论

放射性脑损伤（radiation-induced brain injury, RI）常见于头颈部恶性肿瘤患者放射治疗后，是肿瘤患者放疗后的严重并发症，偶发于电离辐射事故中。随着直线加速器、 χ 刀、 γ 刀、光子刀、组织间近距离放疗等放射治疗技术在临床工作中的广泛应用，以及各种影像检查手段，特别是磁共振检查的日益普及，上述疾病的诊断逐渐增多。另一方面，肿瘤发病率的升高及放射治疗的广泛应用，特别是立体定向放射治疗、调强适形放射治疗应用于临床以来，扩大了放疗的工作范围，以动静脉畸形为代表的多种良性病变采用放疗的病例越来越多，亦使放射性脑损伤的发病率逐渐上升。既往文献报道头颈部肿瘤放疗后放射性脑损伤的发病率为1.9%~28.5%，一程放疗后出现放射性脑损伤的中位潜伏期为4.67年，二程放疗者距首程中位时间为2.16年，距二程为1.16年。诸多因素影响其发病率，包括放射治疗的相关因素及个体因素等。

第二节 放射性脑损伤的病因及发病机制

一、放射性脑损伤的病因

在放射治疗的过程中，一些照射野内的正常

组织不可避免地受到不同程度的照射和损伤。细胞接受电离辐射后的损伤可分为三种类型：①亚致死损伤（sublethal damage, SLD）；②潜在致死损伤（potential lethal damage, PLD）；③致死性损伤（lethal damage, LD）。任何一个器官和组织在接受辐射后，随着照射剂量的增加，器官实质细胞和间质细胞的损伤都将从可逆性亚致死性损伤渐进地向不可逆性致死性损伤发展。损伤的程度与速度随细胞对射线的敏感性不同而异。不同种类不同能量的射线、不同的照射剂量速度、不同的照射容积和累积剂量对不同年龄、不同健康状况的患者所致的放射性反应和损伤的严重程度不同。头颈部肿瘤放射治疗过程中，放射治疗的放射源类型及能量、放射治疗的总剂量、分次剂量、总时间、照射野大小、联合治疗方案和患者的个体因素等均和脑损伤的发生相关。

表1-1列出了影响放射耐受性的因素，以及如何改变这些因素以提高放射耐受性。

表1-1 影响中枢神经系统放射后损伤的相关因素

因素	增加损伤危险性的因素	减少损伤危险性的方法
总剂量	总剂量增加	总剂量减少，超分割，放射增敏剂
单次分割剂量	单次分割剂量 $>1.8\sim2\text{Gy}$	减少分次剂量至 $<1.8\sim2\text{Gy}$
放射野/照射容积	增加照射容积，全脑照射	减少照射容积，局部脑照射，三维适形放射治疗，精确放疗

续表

因素	增加损伤危险性的因素	减少损伤危险性的方法
放射源	高LET, 如中子	低LET, 如光子
分割方式	大分割放疗	超分割放疗
患者因素	共患病, 如高血压、糖尿病、老年(>60岁)或儿童	未知, 可能的放疗保护因素
联合治疗	同时使用中枢神经系统毒性药物, 如甲氨蝶呤; 放疗后联合化疗	避免同时使用中枢神经系统毒性药物

二、放射性脑损伤发病机制

关于放射性脑损伤的发病机制尚无定论, 目前主要有四个学说:

(一) 电离辐射的直接损伤

放射线(X线、 γ 线、带电或不带电粒子)照射脑组织后, 受照射组织的细胞上原子被射线电离激发从而启动细胞损伤。高LET(linear energy transfer, LET)射线可直接损伤细胞核, 使DNA双链断裂。DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DNA DSBs)是放射过程中DNA的主要损伤类型, 可直接导致关键基因的失活和突变, 引起细胞死亡或功能缺失。

电离辐射的能量直接沉积于生物大分子上, 引起生物大分子的电离和激发, 破坏机体的有机酸、蛋白质和酶等具有生命功能的物质, 部分酶

受放射线作用后也可降低或丧失活性。此外，放射亦可直接破坏膜系的分子结构，如线粒体膜、溶酶体膜、内质网膜、核膜和质膜，从而干扰细胞器的正常功能。以上各种损伤，均可引起细胞凋亡的发生。Gobbel等对体外神经元、星形胶质细胞放射后发现，神经元及星形胶质细胞均出现DNA双链断裂，核及DNA片段化，继而出现典型的细胞凋亡现象，凋亡细胞的数量呈剂量依赖性。

（二）放射后自由基损伤

自由基（free radical）是在外层电子轨道上含有单个不配对电子的原子、原子团和分子的总称。电离辐射照射组织与细胞，在细胞内可能和另一个原子和分子相互作用（尤其在水中）产生自由基。这些自由基扩散一定距离到达一个关键的靶，打断化学键，产生化学改变，最终引起组织细胞损伤。

自由基主要通过损伤细胞内大分子物质从而导致细胞损伤和坏死。此外自由基还对线粒体、DNA、修复酶、转录蛋白等信号肽有调解作用，造成细胞凋亡。自由基对细胞的损伤主要包括以下途径：脂质过氧化损伤、损伤DNA分子、使蛋白质和酶分子失活、ROS激活死亡基因程序；自由基还作为第二信使激活一系列炎症反应。

（三）放射后血管损伤

在分子和细胞水平，放射诱导的内皮细胞凋亡是第二信使神经酰胺介导的，神经酰胺由鞘磷脂酶活化后产生。当血管生成缺乏或局部微循

环障碍时，脉管系统缺氧，缺氧对血管内皮细胞生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）是一个强刺激信号。组织缺氧导致低氧诱导因子1（HIF1）介导的VEGF表达增加，使血管通透性增加、缺氧加重、VEGF和胞间黏附分子1（ICAM-1）表达增加，随后出现脱髓鞘和组织坏死。

（四）免疫及炎症损伤机制

放射线作用于神经细胞，使细胞蛋白质或类脂质发生结构改变，具有新的抗原性，产生自身免疫反应，引起水肿、脱髓鞘或坏死。受照射的神经胶质细胞也释放抗原，如各种细胞因子，引起抗原抗体反应，加重脑损伤。

传统观点认为，小胶质细胞（microglia, MG）作为脑内固有的免疫效应细胞仅起免疫监视作用。最近的研究显示，放射后MG被激活，细胞由“分枝状”转变为“阿米巴状”，募集外周循环的巨噬细胞到病灶，释放多种促炎性细胞因子，通过“呼吸暴发”直接损伤脑组织，并且通过促炎性细胞因子介导胶质-胶质、胶质-神经元级联损伤。在胶质-胶质损伤方面，研究发现大鼠脑部照射后，MG激活释放促炎症介质，包括白细胞介素 1β （IL- 1β ）、肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）、前列腺素2（PGE2），引起星形胶质细胞形态改变并发生胶质反应性增生。胶质反应性增生可导致胶质瘢痕形成，阻碍神经元轴突再生。在少突胶质细胞方面，研究显示，激活的MG释放促炎症介质引起少突胶质细胞凋亡导致脱髓鞘。

第三节 放射性脑损伤的病理改变

放射性脑损伤的病理改变中常见有局部坏死、弥漫性白质损伤、萎缩和微血管病变。Ross等进行病理组织学检查发现,放射后脑损伤病灶内血管有多种病理学改变,包括血管内皮细胞增殖,血管壁变厚伴有纤维蛋白样坏死,血管变窄或闭塞;血管损害之后,可出现组织梗死,神经脱髓鞘,反应性胶质细胞增生和慢性炎症等改变。在接受大于50~60Gy常规剂量照射后,脑组织的放射反应与损伤可分为三个阶段。

一、急性期

尽管在放射性损伤后超早期,一般肉眼观察不到组织病理学改变,但可以检测到分子和细胞水平的改变。在急性反应期,其病理特征是:①毛细血管内皮细胞等结构受损,使部分毛细血管循环障碍,导致脑组织缺氧,能量代谢发生障碍,细胞质膜上 Na^+/K^+ ATP酶活性受抑制,钾离子大量外流,钙离子、氯离子和钠离子内流,形成细胞内高渗状态,大量水分进入细胞内,引起细胞肿胀,称为细胞毒性脑水肿;②放射和缺氧亦可使毛细血管壁的通透性增加,血-脑脊液屏障破坏,使蛋白质分子的通透性增加,组织间水分聚集,毛细血管周围的星形胶质细胞和神经组织发生水肿性离散,称为血管源性脑水肿。此后脑水肿的消退随离子浓度的变化而产生,而不是血-脑脊液屏障的关闭。上述变化发生于放射后数天

至1个月，临床表现主要是脑水肿所致颅内压增高症状。

二、早迟发反应期

放射后1~6个月，较大的血管发生迟发性改变，小动脉硬化变性，管腔狭窄或血栓形成，造成细胞毒性和血管源性脑水肿的进一步加重，并引起围绕闭塞小血管周围的小灶性脱髓鞘区。此期为早迟发反应期，临床表现仍主要是脑水肿所致的颅内压增高症状。

三、晚迟发反应期

此期出现在放射结束6个月后，主要病理改变是血管系统的缓慢变性，特别是小动脉玻璃样变和纤维素性坏死。白质出现局灶性凝固性坏死，表现为神经细胞和胶质细胞变性、固缩和消失，毛细血管明显增多，管壁增厚呈玻璃样变性、管腔闭塞、周围伴有陈旧性出血，胶质瘢痕形成和少量炎性细胞浸润，病灶周边脑组织水肿、神经纤维脱髓鞘和胶质细胞增生等改变，最后形成较大范围的放射性脑坏死。此期临床表现主要是脑水肿所致的颅内压增高和坏死脑组织所致的症状与体征。

第四节 放射性脑损伤的临床特点

放射性脑损伤可以分为急性期、早迟发反应期和晚迟发反应期，各期有相应的临床表现和影像学特点。