

NEUROINJURY

ASSOCIATED WITH RADIOTHERAPY OF
NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

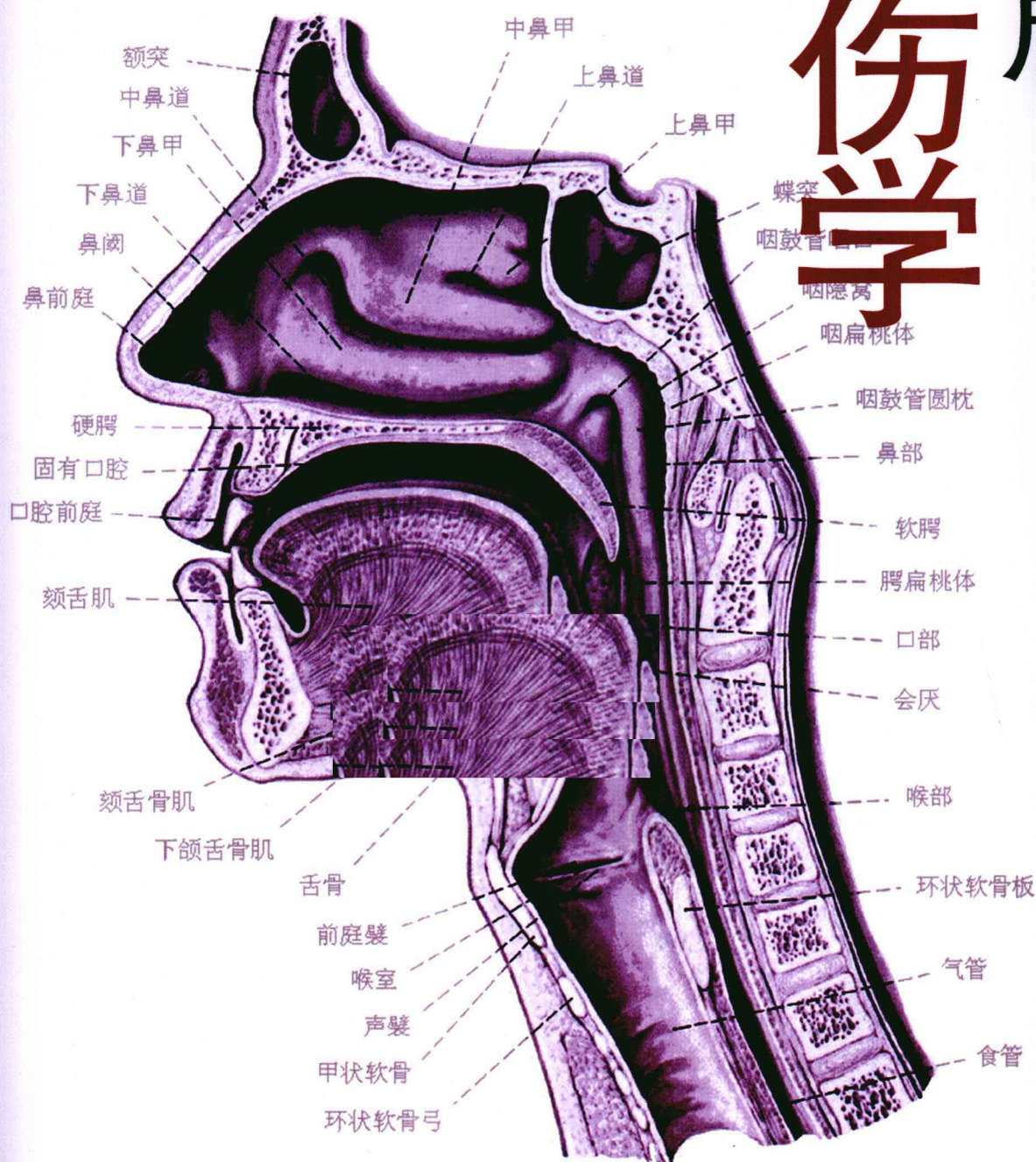
●名誉主编 邢诒刚

●主编 刘 军 肖颂华 刘中霖

广东省出版集团

广东科技出版社 (全国优秀出版社)

鼻咽癌放疗后 神经损伤学



鼻咽癌放疗后 神经损伤学

NEUROINJURY
ASSOCIATED WITH RADIOTHERAPY OF
NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

●名誉主编 邢诒刚
●主编 刘 军 肖颂华 刘中霖

广东省出版集团
广东科技出版社 (全国优秀出版社)
· 广 州 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

鼻咽癌放疗后神经损伤学 / 刘军, 肖颂华, 刘中霖主编.

—广州: 广东科技出版社, 2010. 12

ISBN 978 - 7 - 5359 - 5386 - 5

I. ① 鼻… II. ① 刘…② 肖…③ 刘… III. ① 鼻咽
肿瘤—神经系统—放射损伤 IV. ① R739.63②R818.896

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 184784 号

责任编辑: 周 良

封面设计: 林少娟

责任校对: 杨峻松 陈杰锋

责任印制: 严建伟

出版发行: 广东科技出版社

(广州市环市东路水荫路 11 号 邮码: 510075)

E-mail: gdkjzbb@21cn.com

http: //www. gdstp. com. cn

经 销: 广东省出版集团图书发行有限公司

印 刷: 广州市岭美彩印有限公司

(广州市花地大道南海南工商贸易区 A 幢 邮码: 510385)

规 格: 889mm × 1 194mm 1/16 印张 21.5 字数 760 千

版 次: 2010 年 12 月第 1 版

2010 年 12 月第 1 次印刷

印 数: 1 ~ 1 500 册

定 价: 260.00 元

如发现因印装质量问题影响阅读, 请与承印厂联系调换。

序

早在 1895 年威廉·康拉德·伦琴发现 X 射线后 1 年，人们就已经开始逐步观察到射线对于人体各个系统均可以造成损害。随着放射治疗学的发展，肿瘤的放射治疗效果明显提高，以至于有些肿瘤患者得到了控制，最后却死于放射性损伤。

在中国，尤其是在包括广东省在内的华南地区，鼻咽癌的发病率为 13/10 万 ~ 30/10 万，其发病率居世界之首；而放疗作为头颈部肿瘤尤其是鼻咽癌的主要治疗手段，对肿瘤周围正常的神经组织也造成不同程度的损伤，使得放射性神经损伤，尤其是放射性脑损伤成为放疗的严重并发症之一。放射后神经组织的损害一旦形成并产生临床症状时，在病程中往往已属不可逆阶段，不仅由于其难治性严重影响患者生存质量，也给患者的家庭和社会带来沉重负担和巨大危害，是目前临床放射医学面临的一个难题。

中山大学孙逸仙纪念医院神经科是中国较早开展鼻咽癌放疗后神经损伤研究的单位。刘军、肖颂华和刘中霖教授是多年从事鼻咽癌放疗后神经损伤研究的青年学者。近年来，他们在邢诒刚教授领衔的课题组里面，秉承严谨治学、勇于创新的传统，在放射性神经损伤尤其是鼻咽癌患者放射治疗后神经损伤的基础与临床方面的研究做了大量的工作，并取得了一定的成绩。

《鼻咽癌放疗后神经损伤学》的出版是中国在这一研究领域内的第一部专著，其中的大部分资料都来自于他们自己的研究结果。该书适合广大年轻的神经科、耳鼻喉科、肿瘤放疗科的医师与研究生，特别是从事鼻咽癌放射治疗和神经科学的基础与临床研究的医师及科研工作者阅读和参考。

中国科学院院士
中山大学附属肿瘤医院院长



前言

在原发的头颈肿瘤中，鼻咽癌（nasopharyngeal carcinoma, NPC）的发病具有明显的地区聚集性。我国南方的广东省是全世界鼻咽癌最高发的地区，其世界人口标化发病率男性高达 30/10 万，女性达 13/10 万，占广东省癌症发病率的 30% 左右，居世界之首。因此，鼻咽癌又被称为“广东癌”。

鼻咽癌的病理特性以低分化癌为最多，其恶性程度较高，对放射线较敏感，放射治疗已成为治疗鼻咽癌的首选方法。鼻咽癌放疗的历史虽不足百年，但其总的 5 年生存率已由初期的 15% 左右提高到近期的 50% 左右，早期鼻咽癌患者，治疗后 5 年生存率为 80% ~ 90%。

尽管目前放射治疗技术得到不断提高，但鼻咽癌的放射治疗仍不可避免地会对肿瘤周围正常的各种组织造成不同程度的损伤，出现照射区域及邻近重要器官的急、慢性放射反应甚至是放射性损伤。这种放射性损伤包括局部脑组织、颅神经、高颈段脊髓、血管、口腔牙齿、骨、腺体、照射野内的皮肤、黏膜、肌肉等各种组织的急性和慢性损伤。其中，放射性神经损伤尤其是放射性脑损伤、脊髓损伤以及颅神经损伤成为放疗最为严重的并发症之一，严重地危害患者的生命安全。据统计，在广东省，鼻咽癌放疗后放射性神经损伤尤其是脑损伤的发病率高达 3/10 万，其死亡率高达 0.7/10 万，高于世界平均水平 40 倍。这样的结果给患者的家庭和社会带来沉重负担和巨大危害。

在全球范围内，21 世纪肿瘤的治疗重点，已从提高生存率转到兼顾肿瘤治疗相关并发症的防治。美国癌症协会中心强调，为了最大限度地提高肿瘤患者放疗后的生存质量，癌症治疗的并发症防治应该成为今后的研究重点。因此，对各种放射损伤进行深入的研究不仅有利于防治肿瘤放疗后并发症，而且对减轻个人、家庭及社会负担具有重大的经济及社会意义。

目前国内对于鼻咽癌放疗后的各种损伤，尤其是神经系统的损伤仍缺乏系统的研究，中山大学孙逸仙纪念医院神经科作为国内最早开展研究鼻咽癌放疗治疗后放射性损伤，尤其是放射性神经损伤的单位，在其发病机制以及临床诊断与防治方面积累了一定的经验。为了使广大临床工作者能够深入的了解鼻咽癌放疗后的放射性神经损伤，笔者总结近 10 年的基础与临床研究所成，组织了国内多名在肿瘤学、放射治疗学、神经病学、解剖学、影像学、康复医学等方面具有一定造诣的专家、学者共同编写这本国内第一部关于鼻咽癌放疗后放射性神经损伤的专著，力求从解剖学、分子生物学、症状学、影像诊断学、治疗学等多方面对鼻咽癌放疗治疗后的放射性神经系统损伤进行系统的阐述，同时对鼻咽癌放疗后伴发的其他各系统的放射性损伤也进行了归纳，努力使本书从基础到临床方面达到一定的广度、深度和精度。

在编写过程中，笔者力求各章保持独立，同时全书各章内容又能够上下贯通。但是，由于编写时间较为仓促，加上编者水平有限，且各位著者的编写风格各异，书中难免有不尽如人意之处，恳请各位读者提出宝贵意见。

中国科学院院士，中山大学附属肿瘤医院院长曾益新教授执诚为本书作序，在此，表示衷心的感谢！

编者

2010 年夏于中山大学孙逸仙纪念医院

目 录

第一章 放射性损伤的研究历史与进程	1
第一节 放射治疗对人体各系统损伤的研究历史与进程	1
第二节 放射性神经系统损伤的研究历史与进程	3
第二章 鼻咽癌的研究现状	7
第一节 鼻咽癌的流行病学	7
一、地区聚集性	7
二、种族和部分人群的易感现象	8
三、家族聚集性	9
四、性别分布	9
五、年龄分布	9
六、城乡分布	9
七、发病率的相对稳定性	10
八、移民发病情况	10
第二节 鼻咽癌的病因学研究	11
一、遗传易感性	11
二、EB 病毒感染	11
三、环境因素	12
四、鼻咽癌发病相关因素的南北方差异	12
第三节 鼻咽癌的发生及病理学改变	13
一、好发部位及大体形态	13
二、病理类型	13
第四节 鼻咽癌的临床特征	15
一、鼻咽癌的生长与扩展	15
二、鼻咽癌的转移	15
三、鼻咽癌常见的症状和体征	15
第五节 鼻咽癌的诊断与鉴别诊断	17
一、辅助检查	17
二、临床分期	20
三、诊断与鉴别诊断	21
第六节 鼻咽癌的治疗	23
一、鼻咽癌的治疗原则	23
二、放射治疗	23
三、化学药物治疗	24
四、手术治疗	25
五、生物治疗	25

六、中药治疗	26
七、康复治疗	26
八、疗效及预后	27
第三章 鼻咽癌的发生及放射性损伤部位的解剖学基础	30
第一节 鼻咽癌发生的解剖学基础	30
一、鼻咽的结构	30
二、咽部筋膜与咽旁间隙	31
三、淋巴引流	33
四、鼻咽部血液供应和神经分布	34
第二节 鼻咽癌放射治疗的解剖学基础	35
一、面部解剖	35
二、颈部解剖	40
第四章 放射治疗鼻咽癌的原理和作用	54
第一节 概述	54
一、放射治疗的生物学基础	54
二、放射治疗的物理学基础	58
第二节 放射治疗的临床应用及进展	62
一、手术和放疗的综合治疗	62
二、放疗和化疗的综合治疗	63
三、三维放疗技术	65
第三节 鼻咽癌的放射治疗	66
一、鼻咽癌照射范围	66
二、鼻咽癌放射治疗的适应证、禁忌证和放射治疗原则	67
三、鼻咽癌放射治疗的定位技术	68
四、鼻咽癌的照射技术	68
五、鼻咽癌放射治疗的剂量	75
第五章 鼻咽癌的化学治疗	79
第一节 鼻咽癌化学治疗的概况	79
第二节 鼻咽癌的化学治疗模式	79
一、新辅助化疗	79
二、同期放化疗	82
三、辅助化疗	83
四、姑息性化疗	84
第三节 鼻咽癌放化疗搭配模式的选择	84
一、同期放化疗加辅助化疗	85
二、新辅助化疗加同期放化疗	86
三、新辅助化疗加放疗加辅助化疗	87
四、存在问题和发展方向	87
第六章 鼻咽癌放疗后放射性神经损伤的易患因素	90
第一节 生物学个体差异因素的影响	90
一、放射耐受量	90
二、放射敏感性	91

三、临床 TNM 分期	92
四、其他因素	92
第二节 物理因素的影响	94
一、传能线密度	94
二、射线种类	94
三、放射剂量效应	94
四、照射时间 - 剂量 - 分割	95
五、照射体积	96
六、照射技术	96
七、照射疗程	97
第三节 鼻咽癌放疗后放射性神经损伤易患因素的预防	98
第七章 放射性脑损伤动物模型的制备及评价	101
第一节 大鼠放射性脑损伤模型	101
一、年龄因素对动物放射性脑损伤的影响	101
二、急性和慢性放射性脑损伤的动物模型	102
三、放射性脑损伤动物模型病理学改变的研究	103
四、放射性脑损伤动物模型中的细胞凋亡	105
第二节 其他放射性脑损伤动物模型	105
第八章 鼻咽癌放疗后放射性神经损伤的分子生物学机制研究进展	108
第一节 p53 基因与放疗后神经细胞凋亡	108
一、p53 基因的结构与功能	108
二、p53 蛋白调节放疗后细胞凋亡的机制	109
第二节 GSK-3 β 基因与放疗后神经细胞损伤	110
一、GSK-3 基因结构与分布	111
二、GSK-3 基因的调控机制	112
三、GSK-3 β 在放射性神经损伤中的作用	114
第三节 细胞因子在放射性神经损伤中的作用	114
第四节 其他机制在放射性神经损伤中的作用	115
第九章 鼻咽癌放疗后放射性神经系统损伤	119
第一节 概述	119
第二节 放射性脑损伤	119
一、发病机制	120
二、影响因素	121
三、病理改变	121
四、临床表现	122
五、辅助检查	125
六、诊断与鉴别诊断	129
第三节 放射性脊髓损伤	129
一、发病机制与病理改变	130
二、影响因素	131
三、临床表现	131
四、辅助检查	133

五、诊断与鉴别诊断	134
第四节 放射性周围神经损伤	134
一、发病机制与病理改变	135
二、临床表现	135
三、辅助检查	138
四、诊断及鉴别诊断	138
第五节 放射性视神经损伤	139
一、发病机制	139
二、影响因素	139
三、临床表现	141
四、诊断	142
五、鉴别诊断	142
六、治疗	143
七、小结	144
第十章 鼻咽癌放疗后放射反应与放射性肌肉、口腔、耳损伤	147
第一节 鼻咽癌放射治疗的放射反应	147
一、全身反应	147
二、局部反应	147
第二节 鼻咽癌放射治疗后放射性肌肉损伤	148
一、发病机制与病理	148
二、临床表现	148
三、诊断与鉴别诊断	149
四、预防与治疗	149
第三节 鼻咽癌放射治疗后放射性口腔损伤	150
一、放射性口腔黏膜炎	150
二、放射性腮腺损伤	151
三、放射性颌骨坏死及骨髓炎	152
四、放射性龋齿	153
第四节 鼻咽癌放射治疗后放射性耳损伤	154
一、发生机制与病理	154
二、临床表现	154
三、诊断与鉴别诊断	155
四、预防与治疗	155
第十一章 鼻咽癌放疗后放射性血管损伤	157
第一节 放射性血管损伤的机制	157
一、放射性血管损伤的危险因素	157
二、放射性血管损伤的病理改变	158
三、放射性血管损伤的分子机制研究现状	159
四、放射性血管损伤的特点与诊断	160
五、放射性血管损伤的治疗与预防	162
第二节 鼻咽癌放疗后颈动脉和脑血管的放射损伤	164
一、鼻咽癌放疗后颈动脉损伤	165

二、鼻咽癌放疗后颅内血管损伤	165
三、鼻咽癌放疗后颅内外血管损伤的潜伏期和临床表现	165
四、影响鼻咽癌放疗后颅内外血管损伤发生发展的因素	166
五、鼻咽癌放疗后颅内外血管损伤的检测方法	166
六、鼻咽癌放疗后颅内外血管损伤的诊治	167
第三节 鼻咽癌放疗后放射性脑损伤的脑血流变化	167
第四节 鼻咽癌放疗后血管放射损伤典型病例分析	169
第十二章 鼻咽癌放疗后伴发的认知与精神障碍	175
第一节 病理生理机制	175
一、神经解剖学基础	175
二、神经受体基础	176
三、社会心理因素	176
第二节 临床特征	176
一、临床症状	176
二、诊断和鉴别诊断	178
三、治疗与转归	178
第三节 鼻咽癌放疗后伴发精神障碍典型病例分析	178
第十三章 鼻咽癌放疗后放射性神经损伤的影像学诊断	181
第一节 放射性脑损伤	181
一、放射性脑损伤的影像学检查手段	182
二、放射性脑损伤的影像学表现	184
三、放射性脑损伤的影像学鉴别诊断	193
第二节 放射性脊髓损伤	194
一、放射性脊髓损伤的影像学检查	195
二、放射性脊髓损伤的影像学表现	195
三、放射性脊髓损伤的影像学鉴别诊断	197
第三节 放射性周围神经损伤	197
一、放射性周围神经损伤的影像学检查	198
二、放射性周围神经损伤的影像学表现	198
第十四章 鼻咽癌放疗后放射性神经损伤的核素显像诊断	202
第一节 概述	202
第二节 放射性核素脑显像	203
一、核素脑显像原理及优缺点	203
二、核素功能性脑显像与解剖性脑显像的关系	203
第三节 核素脑显像在放射性脑损伤中的应用	203
一、脑血流灌注显像	204
二、脑代谢显像	205
三、其他核素脑显像	208
第十五章 鼻咽癌放疗后放射性神经损伤的药物治疗	212
第一节 放射性脑、脊髓水肿的治疗	212
一、放射性脑、脊髓损伤水肿的类型	213
二、放射性脑、脊髓损伤水肿的药物治疗	214

第二节 免疫抑制剂治疗	217
一、糖皮质激素	217
二、其他免疫抑制剂	219
第三节 改善微循环、防治血管损伤治疗	219
一、抗血小板治疗	220
二、降纤药物治疗	222
三、抗凝治疗	223
四、扩容治疗	223
第四节 神经保护、改善脑代谢治疗	223
一、神经节苷脂类药物	223
二、抗氧化剂、自由基清除剂	224
三、钙离子拮抗剂	224
四、神经营养因子	224
五、谷氨酸受体拮抗剂	225
六、GABA 受体激动剂	225
七、白细胞黏附抑制剂	225
第五节 放射性周围神经损伤的药物治疗	225
第十六章 鼻咽癌放疗后放射性脑、脊髓损伤的基因和干细胞治疗	228
第一节 概述	228
第二节 基因治疗	228
一、基因治疗技术的概念	228
二、基因治疗技术的发展及现状	229
三、基因治疗的载体	229
四、基因治疗的方式	231
五、基因治疗与放射性脑、脊髓损伤	231
六、基因治疗技术现存的问题	232
第三节 干细胞治疗	233
一、胚胎干细胞的发现	233
二、干细胞的定义	233
三、干细胞的分类	234
四、神经干细胞的来源与分布	237
五、神经干细胞的鉴定和分离	238
六、神经干细胞分化的调控	239
七、神经干细胞的潜在应用价值	240
八、神经干细胞与基因治疗	241
九、干细胞在治疗放射性脑、脊髓损伤的应用研究	243
第十七章 鼻咽癌放疗后放射性损伤的中医治疗	251
第一节 放射性损伤的中医病因病机	251
第二节 放射性损伤的中医辨证及病理过程	253
第三节 放射性损伤的中医辨证治疗	254
第四节 中医其他疗法	257
一、针刺疗法	257

二、食疗法	257
第十八章 鼻咽癌放疗后放射性神经损伤的康复治疗	260
第一节 概述	260
第二节 鼻咽癌放疗后吞咽障碍的康复治疗	260
一、吞咽障碍的评定	261
二、吞咽障碍的康复治疗	266
第三节 鼻咽癌放疗后构音障碍的康复治疗	271
一、构音障碍的评定	272
二、构音障碍的康复治疗	277
第四节 鼻咽癌放疗后失语症的康复治疗	281
一、失语症的评定	281
二、失语症的康复治疗	282
第五节 鼻咽癌放疗后认知功能障碍的康复治疗	285
一、认知功能障碍的评定	285
二、认知功能障碍的康复治疗	287
第六节 鼻咽癌放疗后肢体功能障碍的康复	290
一、肢体功能障碍的评定	290
二、肢体功能障碍的康复治疗	293
第七节 高压氧在治疗放射性脑损伤中的应用	295
一、高压氧治疗定义	295
二、高压氧治疗放射性脑损伤的机制	295
三、高压氧治疗放射性脑损伤的方法和疗程	297
第十九章 鼻咽癌患者放疗后生存质量调查	298
第一节 影响鼻咽癌患者放疗后生存质量的因素	298
一、肿瘤本身的影响	298
二、放射治疗的影响	299
三、社会与环境因素的影响	299
第二节 鼻咽癌患者放疗后生存质量调查量表	300
一、WHOQOL-100 量表	300
二、WHOQOL-BREF 量表	302
第三节 鼻咽癌患者放疗后生存质量现状	306
第四节 对策和展望	307
第二十章 鼻咽癌放疗后放射性神经损伤的护理	309
第一节 常见的护理问题	309
一、心理障碍	309
二、误吸危险	309
三、语言沟通障碍	310
四、营养失调	310
五、吸入性肺炎	310
六、头晕、头痛	310
七、感觉障碍	310
八、皮肤完整性受损	311

九、口腔感染	311
十、自理能力下降	311
第二节 护理目标	311
第三节 护理措施	312
一、预防误吸, 增强营养, 减少并发症	312
二、加强心理护理, 建立有效交流, 增强治病信心	316
三、减轻痛苦, 满足生活需要	316
第二十一章 鼻咽癌及鼻咽癌放射治疗相关的实验检测	321
第一节 EB 病毒的感染现状	321
第二节 鼻咽癌的血清学诊断标志物	322
第三节 鼻咽癌相关的肿瘤标志物	323
一、肿瘤释放的标志物	324
二、宿主反应类标记物	324
第四节 鼻咽癌的组织学标记物	325
一、癌细胞标记物	325
二、细胞分裂的标记物	325
三、免疫细胞标记物	325
四、细胞基质标记物	325
第五节 与放疗有关的实验室诊断指标	326

第一章 放射性损伤的研究历史与进程

1895 年威廉·康拉德·伦琴 (Wilhelm Conrad Röntgen) 发现 X 射线 (图 1-1-1), 1898 年居里夫人发现镭之后不久, 人们就开始注意到放射线对人体的危害。接触大量放射线之后出现烧灼伤、皮炎、脱发、睾丸萎缩等, 或全身疲乏、衰竭, 甚至发生癌症、死亡。但当时不认识放射性疾病, 直至 1945 年日本广岛、长崎居民受到原子弹伤害之后才开始重视。

电离辐射照射机体可以引起一系列疾病, 包括全身受照射引起的放射病, 局部受照射引起的放射性局部损伤, 放射性物质进入体内引起的内照射放射病, 以及受照射后几年、十几年或几十年才出现的疾病等晚期效应。

随着放射治疗 (radiation therapy/ radiotherapy) 学的发展, 因放射线所致的神经损伤也越来越多, 许多病人不是死于肿瘤, 而是死于放射性损伤 (radiation injury)。为了对放射性损伤于人体的危害有一个整体的印象, 笔者除了对放射性神经损伤的历史发展进行回顾以外, 同时在此亦对放射所致的多个系统损伤的发展进行简要描述。



图 1-1-1 威廉·康拉德·伦琴 (Wilhelm Conrad Röntgen) (1845—1923)
德国实验物理学家。于 1895 年 11 月 8 日发现了 X 射线。1901 年获得第一个诺贝尔物理学奖

第一节 放射治疗对人体各系统损伤的研究历史与进程

放射线照射后对人体组织产生的放射反应和放射损伤的研究历史最早可以追溯到 1896 年, 即德国的物理学家 Wilhelm Conrad Röntgen 发现 X 射线 1 年后。

1896 年, 参与制造 X 射线管的爱迪生的一位助手 Clarence E Dally 反复使用自己的手去检测 X 射线的输出, 导致其出现皮肤的溃疡并产生癌变。同年 Benjamin Brown 教授也由于曾经使自己的腹部暴露于 X 射线下约 2h 后导致内脏的病变而在 1911 年死亡。

1897 年 Leppin 注意到射线照射后皮肤干燥、发红和脱发等变化, 随之产生了放射性皮炎 (radio-dermatitis) 的概念。1910 年, Codman 报道了放射性物质引起的 107 例放射性皮肤损伤, 并有专著出版。Teloh 于 1950 年, 首先对放射性皮肤损伤组织学改变作了较详细的描述。

1902 年, Friebe 报道 1 例源于手 X 线照射引起的鳞状细胞癌。1904 年 Perthes 描述了 1 例由于放射治疗系统性红斑狼疮导致的梭形细胞肉瘤。在 1907 年 Coenen 报道放射引起的肿瘤中肉瘤占到 12%, 1 年以后 Marie 等通过放射鼠模型证实了 Coenen 的结论。

1911 年, Von Jagic 报道了第 1 例在从事放射工作人员中发生的白血病 (radiation-induced leukemia)。1942 年, Dunlap 报道了在放射学家和部分从事放射工作的人群中出现白血病, 其后放射与白血病之间的关系的简要历史进程主要划分为两个阶段。第一阶段为最初的 50 年, 在此期间主要进一步明确射线和白血病发生之间的效应关系。第二阶段为在这之后的 60 年, 此时已经明确辐射可以诱导产生白血病, 并且对辐射诱导产生的白血病的临床表现和病理生理机制已有所认识, 人们开始注重研究在日本的广岛和长崎原子弹爆炸后对幸存者造血系统的影响。

早在 1899 年 Cassman 即已报道了关于肾脏的放射损伤病理变化, 1905 年 Schulz 首先报道了肾脏放射性损伤的组织学变化, 1907 年 Warthin 等第一次报道了放射治疗后继发致死性肾炎。1952 年 Luxton RW 和 Kunkler PB 等在文章中第一次清楚地描述了放射性肾脏损伤的临床表现和后果, 至 1972 年 Maier 的综述中指出关于肾的放射性损伤已有 151 个病例。

1922 年, Hines 最先描述辐射诱发肺泡及毛细血管纤维化病变。1926 年, Desjardins 提出了放射性胸膜炎 (radiation-induced pleurisy) 的概念, 认为在放射性肺损伤的晚期才出现。1955 年, Chu FC 对放射性肺炎 (radiation pneumonitis) 做了定义。1966 年肺的放射性损伤的超微结构第一次展示。肺的放射性损伤有两种表现形式, 即早期的急性放射性肺炎和后期的放射性纤维化。RIDG 放射性损伤评价标准中, 将发生在放疗开始后 90 天内者, 称为急性放射性损伤; 发生在 90 天以后者, 称为后期放射性损伤。放射性肺炎通常发生在放疗疗程后半段和结束后的 1 个月内。后期放射性肺损伤的主要表现形式是放射性肺纤维化。放射性肺炎是肺癌放疗中常见且危害较大的并发症, 它不仅限制了治疗的实施, 也降低了患者疗效和生存质量。

1927 年美国的遗传学家 Hermann Joseph Muller 在《科学》杂志发表了题为“基因的人工蜕变”的论文, 首次证实 X 射线在诱发基因突变中的作用, 搞清了诱变剂剂量与突变率的关系, 为诱变育种奠定了理论基础, 并因此而荣获了 1946 年诺贝尔生理学医学奖。

1928 年, Murphy 报道了 14 例因母亲在怀孕早期进行盆腔放射治疗而导致小头畸形和精神发育迟滞的儿童。1929 年 Murphy 和 Goldstein 又报道了 16 例相同的病例。

1959 年, Thomas 等率先报道了动脉的放射性损伤, 他们发现主动脉壁增厚以及附壁血栓形成, 可成为远端栓塞的原因。

1974 年 Phillips TL 和 Ross G 报告了鼠的胸部经单次大剂量照射后出现食管的病理变化。1975 年 Goldstein HM 等报道了颈部肿瘤患者放射治疗可以导致上消化道的损伤: 放射性食管炎 (radiation esophagitis) 主要引起食管蠕动的异常, 而食管的狭窄和溃疡较少见; 放射性胃炎 (radiation gastritis) 主要引起胃幽门溃疡以及胃窦部的不规则狭窄, 并对上述损伤的发生机制及临床病理进行了描述。

从 19 世纪后期起, 人们就认识到眼睛及其附属器的放射并发症。Heyn R 等于 1986 年报道 1972 ~ 1978 年间治疗的 50 例患儿, 分割放疗总剂量 50 ~ 60Gy, 其晚期反应的发生率为 89%, 出现视力下降或消失, 角膜及结膜炎 27%, 畏光 35%, 眼球干燥 11%, 90% 患者发生白内障。

早在 20 世纪 20 年代, Case 等首次描述了肝细胞的放射损伤。至 20 世纪 60 年代初期, 临床及病理学的研究均已揭示放射性肝脏的损害。而对于肝脏放射性损伤 (radiation hepatitis) 的敏感性和耐受剂量的确立源于 1965 年美国学者 Ingold JA 的一篇临床研究文献。

20 世纪 60 年代初期以前, 人们一直认为心脏对电离辐射的作用基本上是不敏感的, 直到 60 年代后期和 70 年代初期 Fajardo 和 Stewart 等在做了一系列细致观察后, 才明确提出了放射可以引起心脏损伤。20 世纪 60 年代后期, Cohn KE 等的报道明确了放射诱发的心脏疾病 (radiation-induced heart disease, RIHD)。放射性心脏损伤包括了放射性心包炎 (radiation pericarditis) 及放射引起的心肌损

伤、冠状动脉损伤和瓣膜损伤。其中放射性心包炎最为常见，常是胸部、纵隔恶性肿瘤进行放射治疗的并发症，如乳腺癌、霍奇金病及非霍奇金淋巴瘤的放疗。主要表现为急性心包炎症状：发热、心前区痛、厌食、全身不适、心包摩擦音和心电图异常。迟发性心包炎常在放射治疗后4个月至20年，最常见在12个月内，出现急性非特异性心包炎或无症状性心包积液，在数月或数年内逐渐消退。心肌受到的放射损伤比心包小，但它可以发展为更加严重的损伤。其主要特征是弥散性纤维化的斑块，这种纤维化由胶原纤维网络构成，经常影响左心室的前壁（偶尔会影响右心室的前壁）。

由此可见，射线对人体的损伤涉及人体的各个系统，表现形式广泛而多样，影响是持久并深远的，深入研究放射性损伤具有越来越重要的意义。

第二节 放射性神经系统损伤的研究历史与进程

自20世纪30年代起，人们就对中枢神经系统的放射效应开始了研究，最初的实验是从猴脑和狗脑开始的。关于放射性神经损伤最早由Fischer和Holfelder报道，他们于1930年第一次报道放射诱发的大脑局限性坏死，此后，由放射导致的大脑损伤逐渐引起人们的注意。

1941年，Ahlbom首次描述放射性脊髓病，又称放射性脊髓炎，是脊髓组织受到放射线照射，并在多种因素联合作用下使神经元发生变性、坏死而引发的疾病。1945年，Stevenson和Eckhardt报道了第1例放射性脊髓病的尸检结果。

1963年，Rider最早报道了脑早期迟发放射损伤，是指在照射后数周或6个月内出现症状的放射性脑损伤。

1964年，Zeman等首先详细报道了大鼠脊髓后期放射损伤的病理起源。

1965年，国内最先由中山医科大学赵馥教授报道头颈部恶性肿瘤放疗后放射性脑病的发病率为4%。

1974年，Bataini JP等报道了第1例放射治疗后引起的舌下神经麻痹，之后在1975年Vincent ST等又报道了4例头颈部肿瘤患者放疗后出现单侧舌萎缩及舌下神经麻痹。

1977年，Martins AN等又报道了6例迟发性放射性脑坏死。

1978年，Lorenzo ND等回顾了从文献中收集的78例迟发性放射性脑坏死，并指出放射性脑坏死的发生率为0.5%~25%。同年，Woo E等报道了7例鼻咽癌放射治疗后引起放射性脑坏死的病人。

1981年，Huang SC等报道在台湾1032名鼻咽癌病人接受放射治疗后大约有1%的病人出现颅神经麻痹。

1984年，Glass JP等报道了9例脑放射性坏死，并回顾了文献中65例放射性脑坏死的病例。

1986年，Dooms GC等首先报告了放射性脑损伤的MRI影像学表现。他们回顾了55例放疗后病人的头颅MRI表现，指出MR能够较为敏感地发现放射后脑组织的坏死病灶，但是对于肿瘤复发的鉴别意义不大。

1988年，Lee AW等通过对4527例接受放射治疗的鼻咽癌患者的回顾性研究发现，报道鼻咽癌放射治疗后迟发性放射性脑坏死的发病率占10%，并且是导致他们死亡的主要原因。1992年Lee等报道放射性颞叶脑坏死潜伏期为1.5~13.0年，中位时间为5年，其发生取决于照射剂量。据他们的报道，在放射性颞叶脑坏死中，16%的患者无症状，39%的患者无明确定位表现，仅为头晕、头痛、乏力、手足麻木等，其余患者表现为颞叶损害的特征，如记忆力减退、智力减退、精神症状、癫痫等。脑干损害者多表现为颅神经损害体征。1994年，Sham J等报道1988~1991年在Queen Mary医院，颞叶放射性坏死的发生率约为3%。