

文章编号: 1001-098X(2000)04-0148-04

脑放射损伤的影像学研究进展

林日增

(第一军医大学南方医院影像中心, 广州 510515)

摘要: 脑放射损伤发病机制主要有三种学说即血管损伤、胶质损伤和免疫反应机制,最近多数学者的研究支持血管和胶质损伤机制,血管方面的改变在晚期放射效应中起主要作用。CT和MRI对局限性脑损伤和弥漫性脑白质损伤可明确诊断。MRI的 T_2 加权成像(T_2WI)显示水分变化敏感性高,又不受颅底线束硬化伪影的影响,MRI发现白质病变的敏感性是CT的2~3倍。如果是脑本身肿瘤放疗后,CT和MRI区别病灶复发或放射性坏死比较困难,PET和MRS(磁共振波谱成像)在两者鉴别诊断中则初步呈现出一定的优势。行PET检查时,如为肿瘤则代谢活跃,坏死则代谢低下,但敏感性和特异性欠理想。MRS测量感兴趣区内代谢产物的量或比率有助于两者的鉴别诊断。另外,PET功能成像和MRS还可预测放疗病人较早期无症状的可逆性放射损伤,以便及时应用激素等药物治疗,避免其进一步发展为临床症状明显的不可逆性损伤。

关键词: 脑; 放射损伤; 体层摄影术, X线计算机; 磁共振成像; 磁共振波谱成像; 正电子发射断层

中图分类号: R818.04 **文献标识码:** A

对头颈部恶性肿瘤、颅内肿瘤及脑血管畸形(如动静脉畸形)来说,放射治疗是一种重要的治疗手段,继直线加速器后,X刀、 γ 刀、光子刀、组织间近距离放疗(interstitial brachytherapy, IB)等放射治疗新技术日益增多,病人临床疗效不断提高,其长期存活率也随之上升,生存期延长,而随着多种新的非侵入性影像检查手段(如CT、MRI、PET)的日益先进化,放射损伤的发病率和诊断率也逐渐升高,从而促进了其基础和临床研究。

1 发病机制

目前尚无定论,可能与血管损伤、胶质损伤和免疫反应机制有关。

1.1 血管损伤

主要发生在小血管和中等血管,以动脉为主。当明显坏死发生时,血管呈现显著的变化,特征为:血管壁增厚,淀粉样变性、透明变性和纤维素样坏死,内皮增生,血栓形成,最后可致血管腔闭塞^[1-4]。辐射导致血脑屏障(BBB)通透性早期增加,这样就产生血管周围水肿和血管萎缩,微循环障碍影响血流和能量供应,从而导致缺血或代谢障碍区域内结构破坏^[5],脑组织缺血和不可逆性坏死,毛细血管和小血管的异常增生扩张即毛细血管扩张症(telangiectasia)的形成及并发出血的危险^[6]。Münter等^[7]研究发现:毛细血管扩张症的病原学是微血管闭塞或

静脉引流下降,这些改变增加了血管腔内的压力,导致毛细血管和小动脉的扩张。与常规组织学检查比较,微血管造影术(microangiography)可容易地显示毛细血管扩张症的功能变化,以及血管闭塞和血管收缩,放射性坏死被内皮细胞肥大、血管扩张、血管壁增厚以及邻近星形细胞肥大的区域包围,这四项内容被定义为组织损伤单元(tissue injury unit, TIU),它们与坏死的发展密切相关。

1.2 胶质损伤

放疗所致的脑损伤主要作用于胶质细胞,特别是少支胶质细胞,导致脑白质内髓磷脂形成的紊乱、髓磷脂疏松和反应性胶质增生,甚至凝固性坏死和白质空腔形成^[8]。

1.3 免疫反应机制

损伤的神经胶质细胞释放抗原,发生过敏反应,最后导致血管损伤和闭塞。这一机制是血管和脱髓鞘过程的结合,血管、脱髓鞘和过敏诸因素都与最后组织损伤有关。放射性坏死的最后病理包括波及区域的凝固性坏死和白质的广泛脱髓鞘。

脑放射损伤机制的研究一直在进行。多数学者通过PET和MRI对脑损伤代谢方面的研究后,支持血管和胶质损伤机制^[1,9]。通过微血管造影术的研究认为,血管的改变似乎在辐射诱发的晚期效应中起重要作用^[7]。

2 影像学研究进展

2.1 CT表现

2.1.1 局限性脑损伤

放射野相对较小、非全脑照射、头颈部恶性肿瘤

收稿日期: 1999-12-13

作者简介: 林日增(1964-),男,山东潍坊人,第一军医大学南方医院影像中心博士研究生,主治医师。

审校者: 第一军医大学南方医院影像中心 张雪林

放疗等所致脑损伤为局限性脑损伤,此损伤往往先为单侧,然后发展为双侧,主要累及白质,重者波及灰质。CT检查早期无阳性发现,典型者表现为白质内均匀的“指状”分布的低密度病灶,血管周围性水肿,边界欠清晰,有不同程度的占位效应,增强扫描无强化或轻微周边不规则强化^[8]。长期随访,病变演变为软化灶或囊变,边界变清楚,占位效应多不明显,甚至可出现局部脑实质萎缩,邻近脑室扩大(如颞角),可有斑点状钙化,增强扫描一般无强化。由于来自周围骨骼线束硬化伪影(*beam-hardening artefacts*)的干扰,CT探测颞叶最下部的小的脑损伤受到限制。

2.1.2 弥漫性脑白质损伤

弥漫性脑白质损伤是大面积或全脑照射的并发症。CT问世之前,无法诊断该病。其CT特征为双侧大脑半球内很多白质呈弥漫性低密度区,占位效应无或较轻,增强扫描无强化。一种与弥漫性脑白质损伤有关的常见晚期发现是脑萎缩,表现为脑沟扩大,脑室扩张。接近一半脑肿瘤放疗病人可见脑萎缩。显微镜下,放射损伤病变主要侵及白质,而CT和MRI研究显示白质和灰质都萎缩的证据,深穿支动脉损伤是继白质后导致皮质萎缩的机制^[8]。

2.2 MRI表现

2.2.1 局限性脑损伤

放射损伤的效应是水肿和脱髓鞘,增加了脑组织中自由水含量,MRI检查时损伤组织的 T_1 、 T_2 弛豫时间延长,即 T_1 加权成像(T_1WI)呈低信号, T_2 加权成像(T_2WI)和质子密度加权成像时呈高信号^[1,8],可有或无占位效应。晚期病变出现液化坏死,则 T_1WI 信号更低, T_2WI 信号更高,与脑脊液相仿。 T_2WI 在显示水分变化时比质子密度加权或X线CT敏感得多^[1]。MRI不受颅底线束硬化伪影的影响,检出额叶底部病灶尤其是较小病灶方面明显高于CT, T_2WI 显示病灶的敏感性较高。

血管损伤导致BBB通透性增加,再加上异常血管的增生,顺磁性对比剂增强扫描时可见受损区强化^[5,8]。大多数病变常常位于深部白质,在较大边缘明显强化病变内,低信号(即无强化)中央区代表坏死,这些发现仅仅见于放射区域内^[5]。

局部放射损伤性出血与迟发放射坏死有关,是由放疗引起的毛细血管扩张症所致。但Valk等^[8]采用MRI发现,5例与放疗有关的局灶性出血,不伴有放射性坏死,病人接受常规剂量的光子治疗,MRI

显示多灶性含铁血黄素沉着,混杂有亚急性出血改变。一些病变显示钙化和出现对比剂增强,类似于隐匿性血管畸形,这些病变可能是由放疗诱发的,因为它们只发生在脑的照射区域内。

2.2.2 弥漫性脑白质损伤

MRI的问世,对弥漫性白质损伤的认识更进了一步,它对白质内水份的增加极为敏感。双侧脑室周围深部白质病变在质子密度加权和 T_2WI 时显示高信号,无占位效应和对比剂强化。接受全脑放疗的病人50%显示严重的异常,而局限性放疗病人中只有14%显示这种改变。MRI和CT对比研究表明,MRI发现白质病变的敏感性是CT的2~3倍;与弥漫性脑白质损伤有关的脑萎缩可见于成人恶性胶质瘤放疗后随访的60%病人中,MRI示脑沟增宽,脑室扩大,与CT所见相似^[6,8]。

2.3 MRS研究进展

磁共振波谱成像(MR spectroscopy, MRS)能无创伤地直接获得活体组织的生化和能量代谢信息,因此对检测放射损伤早期改变以及鉴别脑坏死与肿瘤复发或残留是十分有用的。Yousem等^[10]对8只猫进行半脑局部照射(照射野为 1.5×1.5 cm),6只猫受照半球在8~9个月MRI才观察到有异常增强病灶或高信号区,但用磁共振氢波谱(1H -MRS)检查,所有8只猫于同一时间内就测量出受照侧脑组织内乙酰天冬氨酸/肌酸(NAA/Cr)和乙酰天冬氨酸/胆碱(NAA/Cho)的值较对侧非照射区脑组织降低。由此认为, 1H -MRS在病理改变不明显时就可显示脑组织内代谢的异常。

Kamada等^[11]用 1H -MRS分析经组织学诊断的4例放射性脑坏死和1例临床过程与放射性脑坏死相一致的病人,以及6例组织学诊断为复发胶质瘤病人,得出结论:与复发胶质瘤比较,放射性脑坏死的 1H -MRS特征为乳酸/肌酸(Lac/Cr)显著下降,胆碱/肌酸(Cho/Cr)下降,或主要的代谢产物全部消失,并提出NAA信号对鉴别诊断没有用途。

Nelson等^[12]基于一系列MRI/MRS研究后认为,代谢参数能区别正常脑组织、活动性肿瘤和辐射诱发的坏死:正常脑组织显示一致水平和一定比率的NAA/Cho和Cr;活动性肿瘤显示Cho水平上升,NAA减少或消失;坏死显示Cho/Cr和NAA均下降。

总之,对经放疗的恶性胶质瘤病人来说, 1H -MRS对鉴别肿瘤复发和放射性脑坏死是一种潜在

的十分有用的无创伤性方法。

2.4 PET临床应用价值的评估

PET是一种非创伤性的用于探测体内放射性核素分布的影像技术,以分子水平反映病变组织中的生化变化和代谢状态,是利用正常组织与病变组织代谢上的差异对病变作出诊断。PET在BBB脑代谢和血流方面的研究揭示了辐射损伤的一些病理生理改变。示踪剂 ^{82}Rb 监测BBB的完整性, ^{82}Rb 吸收,显示BBB破坏。 $^{18}\text{F-FDG}$ (^{18}F 氟代脱氧葡萄糖)显示葡萄糖的代谢,放射性脑坏死时, $^{18}\text{F-FDG}$ 摄取显著下降。 $^{123}\text{I-HIPDM}$ 测试血流灌注,放射性脑坏死时,其呈下降状态^[8]。 $^{18}\text{F-FDG}$ PET显示代谢下降区域恰好与MRI上T₂WI高信号区相对应^[1]。

脑迟发性放射性坏死是颅脑恶性肿瘤(如胶质瘤)放射治疗的后期并发症。其诊断常常是困难的,因为它的临床、CT和MRI特征与肿瘤复发常常十分相似。TI-SPECT和MET(甲硫氨酸)-PET用来鉴别高代谢的肿瘤复发或残留和低代谢的放射性坏死十分有用,两者反映有活性肿瘤的边界比CT或MRI更准确^[13,14]。Sonoda等^[15]对一组10例病人进行了对比研究后发现,MET-PET和TI-SPECT在鉴别肿瘤复发和放射性坏死方面优于CT和MRI。由于PET的低空间分辨率,不能做出病变的精确解剖位置和脑的重要结构,通常它需与CT或MRI并用。

Ricci等^[16]对一组84例脑肿瘤放疗后病人进行MRI、PET和病史回顾分析,所有病人的临床和MRI提示肿瘤复发或放射性坏死,其中 $^{18}\text{F-FDG}$ PET与组织学结果相符者31例,与对侧脑白质作为标准对照,PET的敏感性和特异性分别为86%和22%;与对侧脑灰质作为参考标准,其敏感性和特异性变为73%和56%。

然而,PET显示的高代谢特征也可见于一些非肿瘤性病变,如癫痫活动灶^[14]、反应性胶质增生或感染性改变^[17]、脑脓肿、血肿、缺血和放射性坏死的不同阶段^[13]。

因PET特异性偏低,费用昂贵,有限的可获得性,限制了PET的常规临床应用。由于它的局限性,PET、TI-SPECT再结合MRI在迟发放射损伤中可提供相互补充的作用^[8]。

3 结论

局限性放射性脑损伤和弥漫性脑白质损伤的影像学诊断,CT、MRI已可明确诊断。当坏死发生在

经放射治疗的脑肿瘤区域时,CT、MRI鉴别是肿瘤复发还是放射性脑坏死方面存在困难。现在,PET功能性成像和MRS是提供鉴别诊断的有效方法^[8]。

临床症状出现后的放射性脑损伤诊断的确定,价值不大,因为目前对放疗引起的神经损伤尚无有效的治疗方法,PET代谢异常和MRS生化改变,可发生于无症状的放射治疗病人中,这对临床明显的晚期放射损伤的发展有预后意义,对即将出现的神经异常早期应用激素和其它可能的药物治疗,避免放射损伤发展为不可逆性损伤^[8]。

参考文献:

- [1] Brennan KM, Budinger TF, Higgins RJ, et al. A study of radiation necrosis and edema in the canine brain using positron emission tomography and magnetic resonance imaging [J]. *Radiat Res*, 1993, 134(1): 43-54.
- [2] Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, et al. Neurobehavior sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy [J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(3): 627-642.
- [3] Duffey P, Chari G, Cartledge NEF. Progressive deterioration of intellect and motor function occurring several decades after cranial irradiation: a new facet in the clinical spectrum of radiation encephalopathy [J]. *Arch Neurol*, 1996, 53(8): 814-818.
- [4] Coghlan KM, Magennis P. Cerebral radionecrosis following the treatment of parotid tumours: a case report and review of the literature [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1999, 28(1): 50-52.
- [5] Norris AM, Carrington BM, Slevin NJ. Late radiation change in the CNS: MR imaging following gadolinium enhancement [J]. *Clin Radiol*, 1997, 52(5): 336-362.
- [6] Russo C, Fischbein N, Grant E, et al. Late radiation injury following hyperfractionated craniospinal radiotherapy for primitive neuroectodermal tumor [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44(1): 85-90.
- [7] Münter MW, Karger CP, Reith W, et al. Delayed vascular injury after single high-dose irradiation in the rat brain: histologic, immunohistochemical and angiographic studies [J]. *Radiology*, 1999, 212(2): 475-482.
- [8] Valk PE, Dillon WP. Radiation injury of the brain [J]. *Am J Roentgenol*, 1991, 12(1): 45-62.
- [9] Ciccirello R, d'Avella D, Gagliardi ME, et al. Time-related ultrastructural changes in an experimental mode of whole brain irradiation [J]. *Neurosurgery*, 1996, 38(4): 772-780.
- [10] Yousem DM, Lenkinski RE, Evans S, et al. Proton MR spectroscopy of experimental radiation-induced white matter injury [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1992, 16(4): 543-548.
- [11] Kamada K, Houkin K, Abe H, et al. Differentiation of

cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by proton magnetic resonance spectroscopy [J]. *Neurol Med Chir Tokyo*, 1997, 37(3): 250-256.

- [12] Nelson SJ, Huhn S, Vigneron DB, et al. Volume MRI and MRSI techniques for the quantitation of treatment response in brain tumors: presentation of a detailed case study [J]. *JMRI*, 1997, 7(6): 1146-1152.
- [13] Tashima T, Morioka T, Nishio S, et al. Delayed cerebral radionecrosis with a high uptake of ^{11}C -methionine on positron emission tomography and ^{201}Tl -chloride on single-photon emission computed tomography [J]. *Neuroradiology*, 1998, 40(7): 435-438.
- [14] Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, et al. Hyperperfusion and hypermetabolism in brain radiation necrosis

with epileptic activity [J]. *J Nucl Med*, 1996, 37(7): 1174-1176.

- [15] Sonoda Y, Kumabe T, Takahashi T, et al. Clinical usefulness of ^{11}C -MET PET and ^{201}Tl SPECT for differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis [J]. *Neurol Med Chir Tokyo*, 1998, 38(6): 342-347.
- [16] Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, et al. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography [J]. *AJNR*, 1998, 19(3): 407-413.
- [17] Fischman AJ, Thornton AF, Prosch MP, et al. FDG hypermetabolism associated with inflammatory necrotic changes following radiation of meningioma [J]. *J Nucl Med*, 1997, 38(7): 1027-1029.

Progress in imaging of brain radiation injury

LIN Yue-zeng

(Imaging Diagnostic Center, Nanfang Hospital, the First Military Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract The mechanisms of brain radiation injury mainly include three hypotheses: vascular injury, glial cells damage and immune response. Most scholars' studies have recently supported the former two ones. Vascular injury plays a major role in the effect of delayed radiation injury. Focal brain injury and diffuse white matter injury can be definitely diagnosed by CT and MRI. T₂-weighted imaging (T₂WI) in MRI shows high sensitivity in water contents, and is not affected by the beamhardening artifacts from the cranial base. Compared with CT, the sensitivity of MR for detecting white matter lesions is two to threefold higher. When lesions occur at the site of an irradiated cerebral tumor, tumor recurrence and focal cerebral necrosis cannot be differentiated by CT or MR, PET and MRS now present a certain advantage of differential diagnosis. Tumor presents high metabolism and necrosis demonstrates low metabolism by utilizing PET scanning, however PET's sensitivity and specificity are far from satisfactory. The amount or ratio of metabolic products in the region of interest measured by MRS contributes to the differential diagnosis. In addition, PET functional imaging and MRS can also predict the early asymptomatic reversible radiation injury so as to allow the early therapy of steroids and possibly other drugs, prior to the development of irreversible changes.

Key words brain; radiation injury; tomography, X-ray computed; magnetic resonance imaging; magnetic resonance spectroscopy; positron emission tomography

2001年《中国医学影像技术》杂志征订启事

《中国医学影像技术》杂志是经国家科委批准的国家级医学影像技术学术期刊。1985年创刊,月刊,中国核心期刊,中国科技论文统计源期刊,中国科学引文数据库统计源期刊。

本刊为月刊,96页,大16开本,每册定价12元,全年定价144元,每月末出版。订户可随时向当地邮局订购,邮发代号82-509。未在邮局订购者,可随时向本刊编辑部订购,本刊自1988年至2000年存有部分过刊及合订本,可随时订购。邮编:100080,地址:北京2712信箱。中国医学影像技术编辑部;亦可银行汇款,开户行:北京市商业银行中关村支行,户名:中国医学影像技术编辑部,账号:9001201050040-81。欢迎各医院图书馆及从事影像工作的大夫踊跃订阅。

编辑部联系电话: 010-62536197 传真: 010-62567918

E-mail cmit@public.sti.ac.cn