

·放射生物学·

立体定向放射外科治疗作用于正常脑组织的放射生物学研究进展

周立霞 杨天祝

【摘要】立体定向放射外科(SRS)治疗主要包括伽玛刀和X-刀等治疗手段,通过利用高能射线以立体定向的方法照射颅内靶病灶,使之发生放射性毁损。由于靶区与周围正常脑组织间有非常陡峭的剂量梯度,因此在治疗疾病的同时,周围正常脑组织受到的损伤很小,并可使患者免受开颅的痛苦,因此较手术治疗更安全。但是,SRS治疗对靶区周围及脑内正常脑组织并非全然没有影响,在治疗靶灶的同时,仍会引起正常脑组织产生放射生物学反应。本文就SRS治疗对正常脑组织的放射生物学效应进行综述。

【关键词】放射外科手术;辐射损伤;血脑屏障;脑血管损伤;星形细胞;神经元

【中图分类号】R815.2, R818.74 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2006)06-0359-04

The study progress of stereotatic radiosurgery radiobiological action on the normal brain tissue

ZHOU Li-xia¹, YANG Tian-zhu²

(1.Department of Medical Imaging, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2.Neurobiological Laboratory, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

【Abstract】The stereotatic radiosurgery(SRS) therapeutic tool mainly include gamma knife and X-knife, high energetic ray was applicated to the intracranial target lesion and cause radiological injury, with minimal radiation injury to the surrounding tissue because of the sharp dose gradient. Because of efficiently controlling disease and no suffering from operation, SRS has more safety. But when the SRS irradiation convey to the target, the peripheral normal brain tissue also have radiobiological reaction. This article reviewed the radiobiological effect of SRS treatment on the normal brain tissue.

【Key words】Radiosurgery; Radiation injuries; Blood-brain barrier; Cerebrovascular trauma; Astrocytes; Neurons

1 立体定向放射外科 (stereotatic radiosurgery, SRS) 治疗对血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的作用

BBB 的结构和功能对维持中枢神经系统 (central nervous system, CNS)、确保脑的正常代谢和生理功能稳定起着重要作用。近年研究表明,在颅脑损伤早期, BBB 受损,通透性增高,甚至导致脑水肿的发生,是影响病情发展的极为重要的环节之一^[1]。

观察发现,在伽玛刀或X-刀治疗后,磁共振检查显示脑内原本不强化病灶会出现顺磁性物质强化剂钆-二亚乙基三胺五乙酸 (gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid, Gd-DTPA) 的聚集,病灶周围出现高 T1、T2 信号,这标志着脑水肿的产生。毋庸置疑,在 SRS 治疗后,病灶范围内的 BBB 被破坏了。Herynek 等^[2]用磁共振波谱分析伽玛刀对 Wistar 大鼠脑内物质的变化时发现:35 Gy 照射额颞皮层后 8 个月,乳酸盐和胆碱代谢增强, N-乙酰天冬氨酸和肌酸代谢减低,提示伽玛刀对正常脑组织的代谢产生了影响;另外,在注射强化剂后,照射部位的脑组织显示为 T1 高信号。在正常情况下,由于 BBB 的存在,正常脑组织是不被强化的,当 BBB 通透性增高到足以允许大分子顺

作者单位:1. 050000 石家庄,河北医科大学第二医院医学影像科(周立霞);2. 050017 石家庄,河北医科大学神经生物研究室(杨天祝)

通讯作者:周立霞(E-mail: doctorzhou@126.com)

磁性物质通过时,才出现强化即 T1 高信号。

正常情况下,血清白蛋白等大分子物质不能通过 BBB。Nakata 等^[3]用免疫组织化学方法观察 SRS 治疗早期脑内血清白蛋白的变化发现:以 20~40 Gy 照射,1 d 后脑内即有白蛋白出现,3 d 时达到峰值,然后逐渐下降,至 30 d 时消失;以 80 Gy 照射时,变化更加剧烈,表现为白蛋白在照射后 60 d 内持续上升,提示 BBB 损伤与照射剂量相关,并有可逆性。

2 SRS 治疗对脑血管的放射性损伤

鉴于 SRS 对于脑内血管畸形的治疗尤其有效,神经外科医生对于脑血管的放射生物学效应研究较多。研究发现,射线诱导的脑血管病理变化包括内皮细胞的增生、血管壁的增厚以及血管周围蛋白和红细胞的渗出等^[4,5]。

伽玛刀治疗后早期,可见全脑毛细血管呈舒张状态,与较粗的血管相比,毛细血管和小动脉对辐射的敏感性更强一些;而较大的动脉在照射后短期内组织学变化非常不明显,因此临床应用及研究不多,但并非毫无影响。对兔颈动脉进行伽玛刀治疗后发现,脑动脉的组织学变化与照射剂量有一定的相关性:30 Gy 和 60 Gy 照射兔颈动脉后,30 Gy 照射组出现血管内膜的永久性增生,60 Gy 照射组大多表现为玻璃样变性;30 Gy 照射后 1 个月,脑血管造影未出现明显变化,到 12 个月时,可见 40%~60% 被照射动脉狭窄或不完全阻塞^[6],进一步延长观察时间,未见动脉完全阻塞。也就是说,低剂量照射时,大动脉的组织学变化以内皮细胞改变的不完全阻塞为主。当以大剂量(100 Gy)照射兔颈动脉时,除有内皮细胞的变化外,还可见到平滑肌细胞超微结构的改变,并且随着时间推后,变化加重,动脉弹性下降,收缩和舒张功能发生继发性变化^[7]。而 100 Gy 照射大鼠大脑前动脉 20 个月后,由于动脉壁纤维化样增厚、内弹力层分裂、平滑肌细胞迁移构成血栓,导致动脉完全性阻塞,致使供血区脑组织出现梗死^[7]。此种变化类似于动脉硬化和外伤后的修复性阻塞。那么,血管内皮和平滑肌弹性变化的原因是什么呢? Mjor 等^[8]在用伽玛刀照射大鼠大脑中动脉后测定了血管对前列腺素 F2 和 K⁺的反应性,以及血管内皮细胞来源的组织胺、罂粟碱和左旋精氨酸的释放情况,发现在大剂

量照射后,血管对前列腺素 F2 和 K⁺的收缩反应性下降,内皮细胞源的松弛素释放功能被抑制,Na⁺,K⁺-ATP 酶依赖的 K⁺浓度降低,因此血管内皮和血管平滑肌的功能均有受损。

3 SRS 治疗对胶质细胞和神经元的影响

3.1 星形胶质细胞(astrocytes, AS)

AS 为脑内的抗原递呈细胞,在脑受到应激时,AS 会发生相应的变化。AS 的突起中充满着由胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)组成的中型丝,GFAP 是 AS 特有的标志蛋白。AS 具有多种功能,如维持 BBB 的完整性、为神经元提供产能物质、参与神经递质的合成或转移、摄取或转运细胞间隙的神经活性物质、进行免疫调节、促进神经元损伤修复等。当 AS 处于反应性胶质增生的状态时,其细胞质中的中型丝蛋白水平增加,GFAP 表达上调,脑内 GFAP 水平的增加是脑神经毒性和缺血损伤的标志^[9]。AS 出现这种变化的可能原因,一方面在于细胞水肿后中型丝裂解暴露出更多的 GFAP 抗体结合位点,使免疫染色增强;另一方面则是由于损伤时,小胶质细胞活化释放 AS 生长因子,如白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子- α 等刺激 AS,使之增生、肥大。在低剂量照射时,AS 主要通过适度增生和肥大维持自身存活、抵抗损伤,并可分泌一些促生长因子为神经元提供一个适宜、再生的微环境^[10];随着照射剂量增大,一部分 AS 细胞膜肿胀破裂,核内 DNA 断裂,发生细胞凋亡和坏死,另一些 AS 表现出双向性,即一方面仍发挥保护作用协同吞噬细胞清除损伤区溃变的髓鞘和轴突,同时以其突起充填坏死后的空隙,在溃变区周围形成一圈致密的胶质瘢痕,在一定程度上阻碍了神经元的再生;照射剂量在 70~100 Gy 时,从靶区中心向周围有明显的分层,即坏死区、坏死周边区、过渡区和正常区,越靠近坏死中心,GFAP 阳性细胞胞体肥大和突起变粗变短越明显,而稍远处及未受照射的区域则 AS 的增生和肥大不明显。因此,在伽玛刀治疗后,AS 的变化程度和出现时间代表了脑内放射损伤情况。

3.2 小胶质细胞

体内外研究发现,小胶质细胞在 CNS 内有多种重要功能。CNS 损伤后小胶质细胞的形态和功能还具有可塑性,并和 AS 共同构成反应性胶质

化,影响中枢神经系统的损伤和修复过程^[1]。伽玛刀照射后,在损伤不引起神经元死亡时,小胶质细胞主要表现为增生和肥大,而当神经毒引起神经元死亡时,小胶质细胞则迅速转化为吞噬细胞,发挥吞噬作用。低剂量照射时,包括靶区在内的多个脑区都出现小胶质细胞数目增多;中等剂量(70 Gy)照射后,靶区小胶质细胞数目减少,并且完整形态破坏,推测是由于能量较高的射线使一部分细胞膜破裂或细胞核内出现DNA碎片,致使小胶质细胞坏死或凋亡,而在靶区周围的白质结构及大脑皮层里都出现小胶质细胞活化,表现为胞体变大、形态多样、突起减少且缩短的阿米巴样小胶质细胞,最终转变为巨噬细胞发挥吞噬作用;高剂量(100 Gy)时靶区周围出现坏死空洞,邻近靶区的脑区也可见反应性小胶质细胞。

3.3 少突胶质细胞(oligodendrocyte, Od)

在放射性脑病中,Od的损伤是发生脱髓鞘改变和白质萎缩的重要原因。髓磷脂碱性蛋白是CNS髓鞘特有的蛋白质,约占髓鞘蛋白质总量的30%。当对大鼠作全脑照射时,皮质下层白质、胼胝体和海马等区域髓磷脂碱性蛋白水平明显下降,并有显著的剂量依赖性,显然与脱髓鞘变化有关。对培养的Od照射后进行DNA片段分析,发现老化的终末期Od在1 Gy照射后1 h即有凋亡比率明显增加,而未成熟的细胞凋亡现象并不明显^[12]。作者认为,治疗脑癫痫发作时,以低剂量射线照射大脑皮质放电区后,造成Od损伤,使异常神经元的放电活动不能通过有髓神经纤维向周围播散,从而使发作减轻或缓解。

3.4 神经细胞

神经细胞的辐射敏感性较胶质细胞高,相同剂量射线照射时,神经细胞要明显早于胶质细胞的反应。不同的照射剂量引起细胞的损伤程度也存在差异:低剂量照射时,神经元的细胞形态并无变化,仅表现为突起减少、细胞间网络稀疏。在治疗癫痫时,低剂量照射即有明显的效果,可能正是因为神经元的突起较神经元的胞体更敏感的缘故^[13]。另外,从电镜下可以观察到,在神经细胞发生组织学改变之前,已经有超微结构的改变,如染色质和细胞器的损伤、粗面内质网的固缩和膜结构的消失、线粒体退变、胞质空泡变性、微丝轻度凝集等。王恩敏等^[14]用伽玛刀照射猫的枕叶皮层后观察到,在

体神经元受到10 Gy和20 Gy伽玛刀照射后1年未见神经细胞的变化,推测是由于小剂量射线引起的损伤被细胞修复所致;30 Gy照射后一年,见有局部小范围神经细胞减少,考虑为细胞凋亡所致;100 Gy照射后6个月,可见有神经细胞的凝固性坏死,这种迟发性神经细胞死亡可能是细胞的膜性结构特别是溶酶体膜受损,引起溶酶体释放酸性水解酶,细胞被逐渐消化吸收。由此可见,照射剂量越大,神经元损伤越严重,其损伤程度和反应方式随着时间的延长而变化。另外,在体神经细胞对射线的耐受性强,大脑新皮质的神经细胞较原皮质者耐受性强。

参 考 文 献

- 1 Kimrlberg HK. Water homeostasis in the brain: basic concepts. *Neuroscience*, 2004, 129(4): 851-860.
- 2 Herynek V, Burian M, Jirak D, et al. Metabolite and diffusion changes in the rat brain after leksell gamma knife irradiation. *Magn Reson Med*, 2004, 52(2): 397-402.
- 3 Nakata H, Yoshimine T, Murasawa A, et al. Early blood-brain barrier disruption after high-dose single-fraction irradiation in rats. *Acta Neurochir (Wien)*, 1995, 136(1-2): 82-86.
- 4 Wood K, Jawahar A, Smelley C, et al. Exposure of brain to high-dose, focused gamma rays irradiation produces increase in leukocytes-adhesion and pavementing in small intracerebral blood vessels. *Neurosurgery*, 2005, 57(6): 1282-1288.
- 5 Joanes V. Effects of radiation on cerebral vasculature: a review. *Neurosurgery*, 2001, 48(3): 700-708.
- 6 Takahashi S, Toshima M, Fukuoka S, et al. Effect of gamma knife irradiation on relaxation and contraction response of the common carotid artery in the rat. *Acta Neurochir (Wien)*, 1996, 138(3): 992-1001.
- 7 Kamiryo T, Lopes MB, Berr SS, et al. Occlusion of the anterior cerebral artery after gamma knife irradiation in a rat. *Acta Neurochir (Wien)*, 1996, 138(5): 983-991.
- 8 Major O, Szeifert GT, Radatz MW, et al. Experimental stereotactic gamma knife radiosurgery. Vascular contractility studies of the rat middle cerebral artery after chronic survival. *Neurol Res*, 2002, 24(2): 191-198.
- 9 Zhou BY, Liu Y, Kim B, et al. Astrocyte activation and dysfunction and neuron death by HIV-1 Tat expression in astrocytes. *Mol Cell Neurosci*, 2004, 27(3): 296-305.
- 10 Grambergen JBP, Vandenberg KJ. Regional and temporal profiles of calcium accumulation and glia fibrillary acidic protein levels in rat brain after systemic injection of kainic acid. *Brain Res*, 1994, 667(5): 216-228.
- 11 De Yebra, Malpesa Y, Ursu G, et al. Dissociation between hippo-

- ampal neuronal loss, astroglial and microglial reactivity after pharmacologically induced reverse glutamate transport. *Neurochem Int.* 2006, 9(1): 342-349.
- 12 Kurita H, Kawahara N, Asai A, et al. Radiation-induced apoptosis of oligodendrocytes in the adult rat brain. *Neurol Res.* 2001, 23(8): 869-874.
- 13 Guenet M. Surgical treatment of epilepsy: outcome of various surgical procedures in adults and children. *Rev Neurool.* 2004, 160(1): 5S241-5S250.
- 14 王恩敏, 周良辅, 潘力, 等. 伽玛刀照射猫脑组织引起的病理学变化. *中华放射肿瘤学杂志*, 1998, 7(1): 29-32.

(收稿日期: 2006-03-07)

·临床放射医学·

颅内生殖细胞瘤的放射治疗

姜炜

【摘要】 放射治疗在颅内生殖细胞瘤的治疗中起重要作用, 但传统放疗并发症较多。随着放疗技术的进步, 降低颅内生殖细胞瘤并发症的发生率提高治愈率已成为可能, 近年也不乏大宗、长时间观察病例报道, 澄清了一些该病在放疗方面有争议的和处理不规范的问题。

【关键词】 生殖细胞瘤; 放射疗法; 脑肿瘤

【中图分类号】 R730.55 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)06-0362-04

Radiotherapy for intracranial germinoma

JIANG Wei

(Department of Radiotherapy, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China)

【Abstract】 The radiotherapy is an important method in treatment of intracranial germinoma. The intracranial germinoma could be cured by radiotherapy alone, but traditional radiotherapy had more side effects. The technology of radiotherapy is progressing, so low side effect and high cure rate may be realized. Recently, some large amount and long term researches had been reported, so some problems and standards of radiotherapy for intracranial germinoma was more clear.

【Key words】 Germinoma; Radiotherapy; Brain neoplasms

颅内生殖细胞瘤(intracranial germinoma, IGM)占全部脑肿瘤的0.5%~2.5%, 日本多见, 西方国家少见, 国内发病率在全部原发性中枢神经系统肿瘤中少于1%。该肿瘤主要发生在松果体区或鞍区, 多见于儿童和青年。与颅内非生殖细胞性生殖细胞瘤相比, 其对放射治疗非常敏感, 可以单独用放射疗法治愈, 但最佳的治疗方案(治疗体积、剂量、是否应用化疗)仍存争议。由于IGM患者治疗后可以长期生存, 所以放疗的副作用和后遗症问题也倍受关注。

1 绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)水平对预后的影响

放射治疗对于IGM是有效的治疗方法, 而且

单独放疗还可以得到很长的生存期。近期研究表明, 该病10年生存率可以达到90%^[1,2], 且HCG水平并不影响患者的预后, 但仍存在争议。一些研究表明, HCG增高与正常者相比, 患者预后较差, 并建议对这些患者应用更强力的治疗方案。Yoshida等^[3]报道, 高HCG水平的生殖细胞瘤对顺铂和足叶乙苷化疗抵抗, 并且此类患者的2年生存率只有50%。而Aoyama等^[4]报道, 局部放疗24Gy联合有效的化疗足以控制肿瘤。更有其他研究者报道, 高HCG水平患者应用常规放疗可以取得很好的疗效^[5]。Shibamoto等^[2]报道, 高HCG水平IGM放射治疗的预后与一般的IGM没有区别, 10年生存率都是100%。Ogawa等^[6]报道, 放疗后HCG水平并不是影响患者预后的因素, 高HCG和一般患者的10年生存率都是94%。综合分析, 可能是由于高