

鼻咽癌放疗后放射性脑病的研究进展

谷贝贝 肖颂华 刘军

【摘要】 放射治疗是头颈部恶性肿瘤尤其是中国南方最常见肿瘤鼻咽癌的常用治疗手段。近年来,由于放疗技术提高,鼻咽癌患者生存期延长,放疗后并发症尤其放射性脑病日益受到关注。放射性脑病对患者生存质量的影响已远远超过肿瘤本身。本文对近年来国内外文献进行分析,概述了放射性脑病的发病机制,重点讨论了其临床表现和影像学特点,并详细介绍现有以及潜在的治疗措施。

【关键词】 鼻咽肿瘤; 神经病学表现; 治疗学; 放射性脑病

Radiation-induced encephalopathy after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma GU Bei-bei, XIAO Song-hua, LIU Jun. Department of Neurology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: LIU Jun, Email: docliujun@gmail.com

【Abstract】 Radiotherapy is one of primary treatment for head and neck neoplasms especially for nasopharyngeal carcinoma (NPC), the most common type of cancer in southern China. With the prolonged survival of patients with NPC, more attentions were paid to delaying radiotherapy complications, especially the radiation-induced encephalopathy (REP). REP is likely to impose more severe impact on the post-radiotherapy quality of life than the NPC itself. We reviewed the literatures of radiation-induced REP in NPC patients, outlined the underlying pathogenesis, discussed the clinical manifestations and imaging findings, and presented the treatment strategies in detail.

【Key words】 Nasopharyngeal neoplasms; Neurologic manifestation; Therapeutics; Radiation-induced encephalopathy

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治疗后生存质量,癌症治疗的并发症防治应该成为今后的研究重点。

鼻咽癌(Nasopharyngeal carcinoma, NPC)的发病具有明显地区聚集性,我国的广东省是全世界NPC最高发地区,其男性世界人口标化发病率高达30/10万,女性达13/10万(2009年),占广东省癌症发病率的30%左右,居世界之首。故NPC又被称为“广东癌”^[1-2]。NPC的病理特性决定其对放射线较敏感,放射治疗已成为治疗NPC的首选方法。随着放射治疗技术的改进,NPC患者的5年生存率明显提高,可达80%^[3]。NPC在放疗中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,导致照射区域及邻近重要器官的急、慢性放射性损伤。其中,放射性神经损伤尤其是放射性脑病(Radiation encephalopathy, REP)已成为放疗后最严重的并发症之一,是放疗后并发症导致死亡的主要原因,已受到越来越多的学者们的重视。

REP又称为放射性脑损伤(Radiation-induced brain injury, RIBI),发生率约为2%~8%^[4]。根据REP症状出现时间将其分为^[5-6]:急性REP(放疗开始1个月内)、早期迟发性REP(放疗后1~6个月)、晚期迟发性REP(放疗6个月之后)。急性及早期迟发性REP少见,且大多症状较轻,经过早期积极治疗可缓解。临床所见多为晚期迟发性REP,这种损伤往往不可逆转,病情严重者极大地影响患者的生活质量和生存期。为提高对该病的认识,现就近年REP在发病机理、病理特点、临床表现、诊断、治疗方面的研究进展作一综述。

一、发病机制

目前REP的发病机理尚不完全清楚,一般认为与下列因素有关。

1. 放射线直接损伤:放射线对脑组织的直接损伤,导致白质(少突胶质细胞受损为主)脱髓鞘和白质软化、萎缩。

2. 免疫反应:放射线照射可以引起脑内通过胶质细胞参与的急、慢性免疫性炎症反应。体内一些炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等表达增加^[7]。这些反应与继发的血脑屏障通透性改变和白质坏死明显相关。同时照射后受损的神经胶质细胞释放的抗原物质可以引起变态反应,导致血管损伤和闭塞,白质脱髓鞘改变。

3. 血管损伤:血管损伤以微血管和中小动脉损伤为主。Kamiryo等^[8]用电镜扫描脑部经射线照射大鼠的脑组织,发现照

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.24.171

基金项目:国家自然科学基金(81372919);广东省自然科学基金(S2013010013964)

作者单位:510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院神经科

通讯作者:刘军, Email: docliujun@gmail.com

射区毛细血管网增粗,基膜空泡形成,早期脑组织的中小血管内皮细胞损伤,血管通透性升高,晚期血管壁增厚、管腔狭窄、管壁变性坏死,最终导致血栓形成加速脑组织的缺血坏死^[9]。

4. 自由基损伤:中枢神经系统具有氧耗大、氧自由基产生量多、抗氧化能力相对弱的特点,所以对氧化损伤特别敏感。受放射线照射后,电离辐射的能量沉积于生物大分子上,引起电离和激发,形成大量氧自由基或活性氧,这些氧自由基攻击生物膜的多不饱和脂肪酸,形成脂质过氧化物,通过其介导组织细胞损伤^[10]。霍红梅等研究发现SD大鼠接受30 Gy全脑照射后6 h,具有清除超氧阴离子自由基能力的超氧化物歧化酶(SOD)即明显下降,而脂质过氧化产物丙二醛(MDA)在照射后6 h迅速上升,这说明放射线可产生自由基致使脑组织受损^[11]。

但是任何单一因素均不能解释RIBI的全部变化,因此多数学者认为,RIBI的发病机制是多因素综合作用的结果。

二、病理改变

1. 急性及早期迟发性REP:急性REP主要由于血脑屏障受到损害,通透性增加而导致脑水肿、颅内高压和一过性神经功能受损所致。早期迟发性REP主要表现为少突胶质细胞的脱髓鞘病变伴轴索水肿^[12-13]。

2. 晚期迟发性REP:主要表现为照射野神经细胞凝固性坏死、溶解或消失,伴反应性胶质细胞增生,最终由于囊变而形成空洞。在中央坏死区周围可出现大片水肿,以颞叶、前额叶为甚。受损小动脉局部血管壁增厚,呈玻璃样变性、管腔闭塞,导致支配区脑白质脱髓鞘改变^[14-15]。

三、临床表现

1. 潜伏期:关于NPC放疗后晚期迟发型REP潜伏期的报道各家不一。徐冰清等^[16]分析1172例NPC放疗患者的临床资料,总结首程放疗后REP中位潜伏期为50个月,再程放疗后中位潜伏期19个月。秦继勇^[17]等报道首程放疗的患者从放疗结束后至出现神经系统症状的时间3~38个月,中位潜伏期为21.7个月。

2. 临床分型^[6]:急性REP:症状一般较轻。临床多表现为头痛、恶心、呕吐和体温升高,甚至出现急性发作的精神意识改变、局部神经学症状加重、癫痫等。这些反应经积极治疗一般可恢复。

早期迟发性REP:可以出现一过性局部神经学症状加重,部分患者出现声嘶、吞咽困难等后组颅神经症状以及头痛、呕吐等颅内高压的症状,经过积极治疗,多可逐步恢复正常。

晚期迟发性REP:根据患者脑损伤的部位以及临床表现,可以分为以下几种类型。(1)大脑半球型:临床最多见,以颞叶和额叶损伤导致的症状为主。认知功能障碍是NPC患者放疗后较早出现且较为突出的症状,有学者研究认为放疗后导致的认知功能障碍对患者日常生活能力的影响远远超过肿瘤本身^[18]。患者记忆、语言、执行功能会明显受损,记忆损伤以操作记忆和情节记忆均明显,随着病情的延长,视觉记忆继续下降,而语言记忆能力相对保留。额颞叶损伤的患者还可伴发焦虑、抑郁、情绪不稳、易激惹等^[9]。随着病情的发展,可以出现典型精神

病性症状,如器质性紧张性木僵,持续性、反复出现的幻觉,以幻听多见,严重者可出现被害妄想。少部分患者可以出现癫痫发作。

颞叶和额叶可以出现水肿所致的颅内高压症状,临床上出现头痛、恶心、呕吐甚至昏迷。可继发水肿区脑组织的坏死和囊变,严重者可压迫扣带回、海马、中脑、桥脑,导致大脑镰下疝或颞叶钩回疝,危及生命。

(2)脑干及颅神经型:脑干以及各组颅神经都可以受到损伤,表现为进展缓慢的相应的功能缺损。且放射性颅神经损伤可以发生于放疗后任何时间,但以3~7年为多见。临床资料显示NPC放疗后几乎所有的颅神经皆可以出现放射性损伤,但以后组颅神经最为多见,前组颅神经受损的相对较少。这可能与后组颅神经尤其是舌下神经和舌咽、迷走神经共同经过的颈动脉鞘区包括在放疗的临床靶区,致后组颅神经较易受到放射性损伤有关。且由于后组颅神经解剖关系密切,往往同时受到损伤。

后组颅神经(IX、X、XI、XII)损伤常表现为舌肌萎缩、伸舌不能、吞咽言语困难、饮水呛咳,严重者可最终导致营养不良和(或)吸入性肺炎而死亡^[20]。

听神经损伤在NPC患者放疗后也是常见的,可引起神经性耳聋,如果合并有放射性中耳炎可加重其损伤,并出现混合性耳聋。NPC放疗后导致的视神经损伤少见,但是一旦发生,对患者的生活质量的影响将是灾难性的。

刘军等^[21]报道NPC放疗后放射性视神经损伤的发生率为2.52%,可发生在放疗后2~8年内,往往急性起病,2~12周内可出现单眼或双眼的视力丧失,并且难以逆转,其可能为肿瘤分期较晚,照射野较高,合并化疗等多种的因素所致。

(3)小脑型:较少见。可产生头晕、呕吐、走路不稳、共济失调、眼球震颤等症状。水肿严重可以出现颅内高压,伴有后枕部疼痛,严重者在咳嗽腹压突然增加的情况下有突发枕骨大孔疝的危险,危及生命。

(4)混合型:为以上两种及其以上的组合。

四、辅助检查与诊断

REP一般根据NPC放疗病史、临床表现认知功能评估及影像学检查来诊断,影像学是本病的主要诊断措施。确诊依赖于病理检查,但由于脑组织活检取材困难,特别是脑干病变活检风险更大,多数学者认为病理诊断是不必要的^[22]。

1. 认知功能评估: NPC放疗后出现颞叶损伤后,患者认知功能会明显损害^[23]。认知功能障碍也可发生于影像学无病灶的患者,因此,对放疗后患者应早期进行全面的认知功能评估并进行随访,如果出现进行性认知功能下降,即使颅内无明确病灶,亦可提示潜在颞叶损伤可能,此时应定期行影像学检查,至于是否于此时启动干预治疗尚在探索中。常用的认知功能评估量表包括简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE),蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA),阿尔茨海默病评估量表认知部分(Alzheimer's disease assessment scale-cog, ADAS-cog)等,此外还要针对语义记忆、执行功能、语言功能、运用功能以及精神行为症状等进行进一步评

估,以期早期发现患者认知功能变化。

2. CT: 早期可无阳性改变,典型者表现为颞叶指状低密度水肿灶,病灶较大者可出现占位效应。晚期损伤可见脑室扩大,囊性病变伴中心液化坏死。CT增强扫描无强化或呈轻微的周边不规则强化。

3. MRI: NPC 放疗后 REP MRI 表现有一定规律,在放疗中心区,往往是双侧颞叶最早出现白质水肿,然后其内出现点状或结节状强化灶;随后实性的增强结节变成环形增强、中心坏死液化,占位效应显著;强化的边界逐渐弥散,最终演变成一个无强化的囊腔。只要患者生存时间足够长,随访及时,这种表现可能是放射性脑坏死的必然结局之一。此外,临床症状和影像表现可存在一定程度的不相符性,即影像表现较重而临床一般状况良好。

放疗中心区周围白质包括颞叶和前额叶甚至扩展到基底节区可出现明显的脑水肿,可持续几个月甚至数年,T1WI上呈低信号,T2WI呈高信号,可无或有轻度占位效应。晚期形成液化坏死时则会出现清楚的T1WI上呈低信号,T2WI呈高信号区,T1WI增强扫描可见点状或不规则环状强化,也可能伴有出血。

放射性脑坏死与肿瘤复发及感染性病变在传统MRI上常难鉴别。MRI新技术应用不仅有助于早期REP的检出,而且有助于放射性脑坏死与其他病变的鉴别。

(1) 弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI): DWI是目前唯一能够检测活体组织内水分子扩散运动的无创方法。NPC放疗所引起的REP,早期出现细胞毒性水肿,进一步发展则进入血管源性水肿阶段,DWI可对潜伏期和早期的微观损伤作出预判,以便早期进行干预性治疗^[24]。

(2) 扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI): DTI是在分子水平上研究组织中水分子随机运动的一种无创性的功能性成像技术。DTI可早于常规MRI及DWI发现脑组织水分子微观运动的异常,早期发现RIBI,还可根据ADC_{iso}值的变化对病变的发展阶段进行评估^[25]。

(3) 灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI): PWI能显示放射性损伤后早期的微循环血液灌注量的降低,远远早于常规MRI所发现的信号异常。典型的REP灶内缺乏新生血管,局部脑血容量(rCBV)明显降低,并且rCBV局部脑血流速度(rCBF)降低。平均通过时间(MTT)延长的程度与REP的严重程度及照射剂量呈正相关^[26]。将DWI及PWI联合应用,颞叶REP也可出现rCBV图范围大于ADC图的现象,类似于脑梗死的缺血半暗带,REP的半暗带也可能是早期缺血改变的脑组织,这部分脑组织的缺血具有可复性,经激素治疗可能有效。

(4) 磁共振波谱(magnetic resonance spectrum, MRS): 能从微观上对脑组织内各种代谢物进行测定,可检测代谢物N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、肌酸(creatine, Cr)和胆碱(choline, Cho)含量和比值。放射性损伤病灶其NAA、Cho和Cr均有显著降低,而原发和复发的脑肿瘤通常显示Cho显著增高,NAA显著减少或缺失,两者之间明显不同,有助于REP与肿瘤复发的鉴别^[27]。

4. 正电子发射断层显像术(positron emission tomography, PET): PET-CT是在分子水平上反映损伤组织的生化变化和代谢状态,故可在形态变化之前进行早期诊断,并可鉴别肿瘤复发转移和REP^[28]。

五、治疗

放射性神经损伤是一个逐渐进展的过程,其损伤在放疗后逐年累积,当对脑组织的损伤达到一定域值后开始出现症状,且一旦形成,往往难以逆转。目前放射性神经损伤的治疗效果仍不尽人意,但由于放疗技术的完善、有效药物的研发、非药物治疗手段的增加,患者生活质量较前明显提高。放射性神经损伤的治疗主要采取综合治疗的措施。针对其发生发展机制,并结合多年的临床诊治经验,我们总结出以下的治疗原则:阻断疾病进展,重塑神经功能,改善生活质量。

目前治疗上主要使用的药物主要有以下几种。

1. 糖皮质激素: RIBI的全过程都存在炎症免疫反应,因此抑制免疫炎症反应在REP的治疗中有着重要地位。大量临床研究证实糖皮质激素治疗在改善放射性神经损伤的症状和体征,缩小病灶体积,提高生存质量,改善远期预后,降低死亡率等方面取得了良好的效果。Kerob等^[29]报道RIBI患者接受系统的糖皮质激素治疗可取得良好效果,症状及影像学均有改善。

2. 抗血小板治疗: 放射线所致血管内皮损伤,极易形成附壁血栓,使抗血小板治疗在防治RIBI中具有重要作用^[30]。目前常用的抗血小板药物主要包括环氧化酶抑制剂、血小板ADP受体拮抗剂。

3. 重构微循环: 丁苯酞是改善微循环的一类新药,具有增加缺血区灌注以及保护线粒体,减少神经细胞死亡的双重作用,但其确切疗效有待进一步临床观察。注射用尤瑞克林可舒张脑血管、增加脑液中血红蛋白含量,降低脑梗死面积的扩展,改善缺血引起的脑组织葡萄糖和氧摄取降低,改善葡萄糖代谢,并可改善自发性皮层脑电图异常。

4. 清除自由基: 清除各种脑损伤后增加的有害的羟自由基和其他毒性氧自由基,可抑制氧自由基依存性和非依存性脂质过氧化路径,并抑制脑内白三烯的合成,从而起到抑制血管内皮细胞损害,抑制脑组织损伤后脑水肿及抑制迟发性神经细胞坏死的作用^[31]。

5. 重塑神经功能: 如何使神经重构、加速神经修复,是放射性神经损伤治疗过程中的重要组成。多种神经营养因子在体外和体内研究显示对放射性神经损伤的治疗作用。已有临床文献^[32-33]报道连续使用鼠神经生长因子治疗2个月后,可以明显改善放射性颞叶损伤的影像学表现和认知功能。

6. 高压氧治疗: 高压氧可提高组织氧分压,刺激内皮生长因子生成,激发细胞及血管修复机制。Kohshi等^[34]报道在同一部位接受2次放射治疗而出现放射性坏死的1例老年患者,在接受高压氧治疗后临床症状及影像学改变均有明显好转。因而认为高压氧可作为放射性损伤的常规治疗,并与药物同时进行。

7. 手术治疗: REP患者如果出现进行性神经功能障碍、颅内压增高、长期依赖激素治疗,影像学提示广泛脑水肿和占位效应,可行手术切除坏死组织。已接受类固醇治疗仍有进展性

占位效应者也需要外科切除病灶,大多数患者术后可减少或停用类固醇。当肿瘤复发与放射性坏死难以鉴别,而病灶占位效应又较明显时,也应积极手术切除病灶。

六、问题与展望

目前 REP 发生机制尚不明确,早期诊断存在困难,缺乏特异性治疗方法,且一旦发生便不可逆转。因此,提高放疗技术以减少 REP 的发生是目前研究的重点,同时建立动物模型、研究发病机制并积极寻找有效药物对 REP 进行干预已成为实验室及临床研究的热点。

参 考 文 献

- [1] Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15: 1765-1777.
- [2] Xu ZJ, Zheng RS, Zhang SW, et al. Nasopharyngeal carcinoma incidence and mortality in China in 2009. *Chin J Cancer*, 2013, 32: 453-460.
- [3] Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 61: 1107-1116.
- [4] Chong VF, Fan YF, Mukherji SK. Radiation-induced temporal lobe changes: CT and MR imaging characteristics. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 175: 431-436.
- [5] 刘军, 肖颂华, 刘中霖. 鼻咽癌放疗后神经损伤学. 广州: 广东科学技术出版社, 2010.
- [6] Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, et al. Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol*, 2012, 2: 73.
- [7] Schnegg CI, Kooshki M, Hsu FC, et al. PPARdelta prevents radiation-induced proinflammatory responses in microglia via transrepression of NF-kappaB and inhibition of the PKCalpha/MEK1/2/ERK1/2/AP-1 pathway. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52: 1734-1743.
- [8] Kamiryo T, Lopes MB, Kassell NF, et al. Radiosurgery-induced microvascular alterations precede necrosis of the brain neuropil. *Neurosurgery*, 2001, 49: 409-414, 414-415.
- [9] Ye J, Rong X, Xiang Y, et al. A study of radiation-induced cerebral vascular injury in nasopharyngeal carcinoma patients with radiation-induced temporal lobe necrosis. *PLoS One*, 2012, 7: e42890.
- [10] Caceres LG, Aon BL, Saraceno GE, et al. Hippocampal-related memory deficits and histological damage induced by neonatal ionizing radiation exposure. Role of oxidative status. *Brain Res*, 2010, 1312: 67-78.
- [11] 霍红梅, 王琛, 张志琳. 安定对放射性脑损伤自由基的影响. *苏州大学学报: 医学版*, 2007(2): 200-202.
- [12] Liu Y, Xiao S, Liu J, et al. An experimental study of acute radiation-induced cognitive dysfunction in a young rat model. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31: 383-387.
- [13] Chao ST, Ahluwalia MS, Barnett GH, et al. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87: 449-457.
- [14] Zhou H, Liu Z, Liu J, et al. Fractionated radiation-induced acute encephalopathy in a young rat model: cognitive dysfunction and histologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32: 1795-1800.
- [15] Conner KR, Payne VS, Forbes ME, et al. Effects of the AT1 receptor antagonist L-158, 809 on microglia and neurogenesis after fractionated whole-brain irradiation. *Radiat Res*, 2010, 173: 49-61.
- [16] 徐冰清, 刘志刚, 夏云飞. 鼻咽癌放射性脑损伤的临床分析. *中国神经肿瘤杂志*, 2011(1): 43-45.
- [17] 秦继勇, 李康明, 鞠云鹤, 等. 鼻咽癌放疗后放射性脑损伤的诊断及防治. *现代肿瘤医学*, 2006(8): 942-943.
- [18] Frost MH, Sloan JA. Quality of life measurements: a soft outcome-or is it? *Am J Manag Care*, 2002, 8: S574-S579.
- [19] Caceres LG, Cid MP, Uran SL, et al. Pharmacological alterations that could underlie radiation-induced changes in associative memory and anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 111: 37-43.
- [20] Lin YS, Jen YM, Lin JC. Radiation-related cranial nerve palsy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 2002, 95: 404-409.
- [21] Zhao Z, Lan Y, Bai S, et al. Late-onset radiation-induced optic neuropathy after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Neurosci*, 2013, 20: 702-706.
- [22] Chen J, Dassarith M, Yin Z, et al. Radiation induced temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: a review of new avenues in its management. *Radiat Oncol*, 2011, 6: 128.
- [23] Hsiao KY, Yeh SA, Chang CC, et al. Cognitive function before and after intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77: 722-726.
- [24] Hein PA, Eskey CJ, Dunn JF, et al. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: tumor recurrence versus radiation injury. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25: 201-209.
- [25] Sundgren PC, Fan X, Weybright P, et al. Differentiation of recurrent brain tumor versus radiation injury using diffusion tensor imaging in patients with new contrast-enhancing lesions. *Magn Reson Imaging*, 2006, 24: 1131-1142.
- [26] Xu JL, Shi DP, Dou SW, et al. Distinction between postoperative recurrent glioma and delayed radiation injury using MR perfusion weighted imaging. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2011, 55: 587-594.
- [27] Elias AE, Carlos RC, Smith EA, et al. MR spectroscopy using normalized and non-normalized metabolite ratios for differentiating recurrent brain tumor from radiation injury. *Acad Radiol*, 2011, 18: 1101-1108.
- [28] Langleben DD, Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med*, 2000, 41: 1861-1867.
- [29] Kerob D, Kolb F, Margulis A, et al. Delayed cerebral radionecrosis following radiation therapy of cutaneous squamous cell carcinomas of the head. *Ann Dermatol Venereol*, 2002, 129: 41-45.
- [30] Na A, Haghigi N, Drummond KJ. Cerebral radiation necrosis. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2013.
- [31] 刘军, 刘运林, 黄仕雄, 等. 新型脑保护剂依达拉奉治疗放射性脑病的临床研究. *中华神经医学杂志*, 2006(8): 820-822.
- [32] Wang X, Ying H, Zhou Z, et al. Successful treatment of radiation-induced temporal lobe necrosis with mouse nerve growth factor. *J Clin Oncol*, 2011, 29: e166-e168.
- [33] 王孝深, 应红梅, 周正荣, 等. 鼠神经生长因子治疗放射性脑坏死的临床研究. *中国神经肿瘤杂志*, 2012(3): 147-151.
- [34] Kohshi K, Imada H, Nomoto S, et al. Successful treatment of radiation-induced brain necrosis by hyperbaric oxygen therapy. *J Neurol Sci*, 2003, 209: 115-117.

(收稿日期: 2013-11-18)

(本文编辑: 吴莹)