

医学参考报

放射医学与防护频道

Radiological Medicine and Protection

Number 04

主编简介



马力文 教授

北医三院肿瘤化疗与放射病科主任，肿瘤内科硕士研究生导师，业务专长：消化道肿瘤、肺癌、泌尿系统肿瘤的内科治疗及急性慢性放射病的诊治。担任中华医学会放射医学与防护专业委员会北京分会副主任委员、北京医学会职业病分会副主任委员、中华医学会北京肿瘤专业委员会委员、中国抗癌协会(CSCO)执行委员会委员、中国老年学学会老年肿瘤专业委员会委员。担任《医学参考报-放射医学与防护频道》主编，《中华中西医杂志》常务编委，国家核事故医学应急专家咨询组成员，放射性疾病诊断组组长。

随着抗肿瘤治疗药物的进展，越来越多的脑转移患者得以长期生存；有些靶向药物的中枢神经系统渗透性不佳，患者生存时间延长，脑转移的发生率明显增加。放疗是脑转移瘤治疗的主要方法，尤其是立体定向放射治疗(SRT)和立体定向放射外科(SRS)是脑转移瘤治疗的有效手段，12个月的局部控制率可以达到70%~90%，但主要的副作用为脑坏死，发生率为6.2%~34%。放射性脑坏死常会导致神经功能障碍，需要明确诊断及选择合适的治疗方法，尤其需要与脑转移进展相鉴别，确定是否可以应用放疗。诊断脑坏死的金标准仍然是病理组织学诊断，我们知道，对于

脑转移瘤放疗后出现脑坏死的诊断及治疗进展

北京大学第三医院肿瘤化疗与放射病科 梁莉

颅内病变来说，常常不容易获得组织标本，往往靠临床症状和影像学表现进行诊断。手术可以改善症状，但存在并发症和/或神经功能障碍恶化的风险，不能作为治疗的首选。目前认为糖皮质激素是放射性脑坏死标准的药物治疗，但疗效有限，长期使用会出现一定的副作用。最近的数据表明，血管内皮生长因子(VEGF)是发生放射性坏死的重要因素，研究显示脑坏死明显缩小。本文综述了脑转移放疗后出现脑坏死的诊断及治疗选择。

1. 流行病学

虽然放射性脑坏死可发生在放疗后的任何时间内，但很少在照射后3个月之内出现，一般在放疗后10个月至16个月出现。在SRT治疗后12个月脑坏死的发生率为13%~14%，24个月为34%。影响放射性脑坏死的因素有：放疗技术、肿瘤类型与部位、药物治疗等。

在首个SRT初治脑转移导致的脑坏死的研究中，310个病变中发生脑坏死的比例为24%，症状性脑坏死为10%，严重的神经系统并发症为5.8%。从SRT到无症状和有症状脑坏死的中位时间分别为10个月(范围2~30个月)和11个月(范围2~32个月)。另一项研究显示，135例患者171个脑转移病灶接受分次SRT作为初始治疗，发生脑坏死的比例为7%，1年的实际风险为9%，2年为17%。另一项研究评估了给予3分割STR的毒性，43例患者有47个脑转移瘤，脑坏死发生率为19%，在12个月发生风险34%和24个月为44%。需要药物或外科干预的有症状脑坏死为14%。中位发生脑坏死的时间为8个月(范围4~15个月)。

单一脑转移灶手术后接受SRT的研究中，发现9%患者出现脑坏死，5%的患者为有症状的脑坏死；1年出现脑坏死的风险在7%，

2年为16%；另一组研究显示，外科切除后接受SRT治疗的65例患者中仅1例出现脑坏死，提示转移瘤术后加用SRT没有增加脑坏死的发生率。

脑坏死与脑转移瘤的深度有关，12个深部转移灶发生重度(3

级-5级)脑坏死比例为25%，219个非深部转移灶发生重度脑坏死的比例为11.9%；3年时2~5级有症状的脑坏死累积发病率为13%。

全脑放疗影响放射性脑坏死的发生。EORTC 22952-26001试验报告了199例患者接受SRS治疗，全脑放疗(WBRT)组99例患者中3例发生脑坏死，观察组有100例患者，仅1例出现脑坏死。接受过WBRT患者发生脑坏死的比例4.3%~25.8%，中位诊断时间为10.7~15个月；在6个月脑坏死的实际发病率为5.2%，在12个月为17.2%，18个月为23%，24个月为34%。

放射性脑坏死发生风险与肿瘤体积及剂量体积参数有相关性。超过1cm肿瘤风险明显增加，病变小于0.5cm的12个月发生脑坏死风险为2.9%，0.6到1cm为6.6%，1.1到1.5cm为19%，大于1.5cm为37.8%。单次放射治疗后，正常脑组织暴露于10~12 Gy时风险较高，V10>12.6cm³和V12>10.9 cm³时，脑坏死的风险达到47%；另一项研究显示，V10>14.5 cm³和V12>10.8 cm³的病变发生脑坏死风险为68.8%。多项研究证明多个剂量-体积参数与脑坏

死发生的风险相关(V10 Gy, V12 Gy, V10~18 Gy, V8~V18 Gy, V15 Gy和V22 Gy)。

再次放疗增加发生放射性脑坏死风险。在重复放疗中达到18 Gy正常脑组织与在首次SRT达到12 Gy(V18~12Gy)正常脑组织重叠部分发生放射性脑坏死的风险增高，在V18~12 Gy等于或高于10cm³时，发生风险为53%，低于10 cm³为15%(P

=0.02)。

放射性脑坏死与原发肿瘤类型有一定相关性。Kohutek和同事们在随访研究中发现，单因素分析显示甲状腺、卵巢和小细胞肺癌的患者比非小细胞肺癌(NSCLC)，乳腺癌或黑色素瘤更易于发生脑坏死。多因素分析显示，有症状脑坏死的发生与肿瘤最大径、全脑放疗史相关，与非小细胞肺癌、乳腺癌和黑色素瘤无关。

目前，尚不知道靶向药物或免疫治疗对脑坏死发生的影响，这些药物单独或联合放疗能引起MRI改变，具体原因不清楚。首次回顾研究结果显示，伊匹单抗、抗BRAF或MEK药物、抗PD-1药物与SRT联合应用无明显不良事件。需要临床试验评估放疗与这些药物联合应用的有效性和安全性。

2. 病理生理学

发生放射性脑坏死的机制尚未阐明。长期以来的观点认为辐射导致内皮细胞功能障碍，毛细血管的通透性增加和细胞间质水

肿。然而，最近的数据指出了辐射引起小血管闭塞性病变导致坏死，伴有发育或营养不良性的血管变化，毛细血管扩张增生，血管玻璃样变和纤维素样坏死，包括血管内血栓形成导致的血管通透性增加；可能出现营养不良性钙化。由此产生的临床上可见的神经功能障碍可能是坏死的直接后果，或颅内压增加的间接后果。

最近的数据着重指出VEGF为放射性脑坏死中发病过程中的很重要因素之一。

下转第2版 ▶



导读

- 放射所致头颈部肉瘤的临床特点 3版
- 放射导致的脑损伤 4版
- 采用骨髓间充质干细胞治疗放射性急性肠损伤 5版
- 高压氧治疗迟发性放射损伤 7版
- 垂枝长叶暗罗标准化提取物对小鼠X射线辐射损伤的防护作用 8版

消息 医学参考报社网站已开通，以放射医学与防护频道为主的各频道，现正免费注册网站会员，并可网上阅读报纸以及参加继续教育等学术活动。
网址: www.yxckb.com

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

◀ 上接第1版

表1 脑转移瘤接受SRT治疗后出现RN的诊断标准

标准	脑坏死的描述
临床标准	<ul style="list-style-type: none"> · 疑似病变必须接受过高剂量放射治疗或大分割SRT · 诊断时距立体定向放射治疗至少有3个月 · 可以无症状或有症状, 症状体征无特异性, 依赖于照射区域。最常见的症状包括癫痫发作、感觉运动障碍、共济失调、认知障碍、头痛、恶心、或语言障碍。可以观察到颅内高压的非特异性症状
影像标准	<ul style="list-style-type: none"> · 疑似病变必须在高剂量放射治疗或大分割SRT野内出现 <p>标准MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> · 典型的表现包括中央低密度和边缘强化(对比增强坏死病灶)在T1加权增强序列, 高信号(水肿)在T2加权序列, 并被描述为“瑞士奶酪”或“肥皂泡”病变 · 增加的肿瘤体积在连续的影像检查中变小, 利于脑坏死诊断。脑坏死病变在随访中也表现为稳定 <p>磁共振灌注成像</p> <ul style="list-style-type: none"> · MR灌注成像显示为DSC灌注图像rCBV < 2的低灌注 · MR波谱显示为脑代谢物改变, 主要涉及神经元的标记物NAA变化和细胞膜生物合成标记物Cho(), 而Cr的含量是相对稳定的。脑坏死可能出现NAA减少和Cho峰和Cho/Cr比值小幅上升 <p>核素成像</p> <ul style="list-style-type: none"> · PET和SPECT显示低摄取(FDG, F-DOPA, F-BPA)
病理标准	<ul style="list-style-type: none"> · 手术标本中可观察到肿瘤细胞和坏死共存 · 典型的表现包括坏死和纤维蛋白渗出伴有发育不良或萎缩的血管与毛细血管扩张增生区域, 血管玻璃样变、纤维素样坏死、血管内血栓形成, 后者有利于血管通透性增加。 · 在坏死边缘区域有VEGF和HIF-1α蛋白表达

RN: 放射性坏死; SRT: 立体定向放射治疗; MRI: 磁共振成像; NAA: N-乙酰天冬氨酸; Cho: 胆碱; Cr: 肌酐; PET: 正电子发射断层显像; SPECT: 单光子发射断层扫描; 18F-氟脱氧葡萄糖; HIF: 缺氧诱导因子; rCBV: 脑血容量比; DSC: 动态磁敏感对比。

虽然现在主要认为VEGF为促血管生成因子, 几十年前研究发现VEGF显著影响脑血管通透性, 故早期称VEGF为血管通透因子。放射所致脑坏死组织周围出现星形胶质细胞增生并高表达VEGF, 坏死周围区域表达缺氧诱导因子-1 α , VEGF水平升高与导致血管生成和病变周围水肿相关, VEGF表示水平与辐射损伤程度呈正相关。这些数据表明了VEGF在脑辐射损伤发生、发展过程中的重要作用, 提示阻断VEGF可能降低血管通透性, 减轻脑水肿。

3. 诊断

放射性脑坏死是一种放射性损伤, 具有明显的临床症状和影像学变化。

3.1 临床表现

放射性脑坏死分为无症状和有症状的两类。最常见的症状是癫痫发作、感觉运动障碍、共济失调、认知障碍、头痛、恶心、或语言障碍。这些症状和体征不具有特异性, 取决于照射部位, 与颅内压升高相关。可能对患者的日常生活产生负面影响。

3.2 影像学表现

脑核磁(MRI)典型的表现T1加权增强序列为中央低

信号和周围增强信号, T2加权序列高信号; 病变出现在高剂量放疗或大分割放疗的放疗野内; 放射性脑坏死是放疗3个月后出现的病变。根据2015 V1版NCCN指南, 磁共振波谱和灌注成像可鉴别肿瘤与脑坏死, 明显异常区域可以确定为活检区。MRI动态对比造影可以显示脑血容量率(rCBV) < 2的低灌注。在对比增强MRI中, 明确地灌注减少病变有利于诊断脑坏死。没有同时形成新的或进行性脑或颅外病变也有利于诊断脑坏死。

脑代谢标志物的变化也能反映坏死的状况, 主要有神经元的标记物N-乙酰天冬氨酸(NAA)和细胞膜的生物合成标记物胆碱(Cho)。在放射损伤中, 肌酐(Cr)的含量被认为是相对稳定的。脑坏死可能出现NAA减少, Cho峰和Cho/Cr比值小幅上升。

核医学用的示踪剂(如FDG, F-BPA, 或F-DOPA)可用于区分放射性脑坏死与肿瘤进展。因为PET和SPECT出现低摄取, 提示该区域活性组织相对少, 这也是脑坏死的一个标志, 虽然没有大规模临床试验进行验证, 但仍推荐用脑坏死的鉴别中。

3.3 组织学诊断

组织学诊断是放射性脑坏死诊断的金标准。然而, 临床实践中很少有为获取组织标本而进行

手术的, 在不同报道中有手术标本的比例分别为18% (2/11例), 31.5% (22/70例)到44% (4/9例)。由于手术标本中肿瘤细胞与坏死同时存在, 增加了放射性脑坏死诊断困难, 也增加了立体定向活检的采样的误差, 降低了获取病理的意愿。当没有组织学诊断时, 依靠临床症状和影像学资料来诊断放射性脑坏死, 详见表1。

3.4 分级

按照神经功能损伤情况, 放射性脑坏死通常分为无症状和有症状两种。放射性脑坏死分级: 1级为无症状, 2级为有症状, 3级为瘫痪, 4级为危及生命, 5级为死亡。在CTCAE标准中, 中枢神经系统的坏死1级为没有症状且没有干预, 2级有一定症状需要糖皮质激素治疗, 3级有严重的症状需要医疗干预, 4级危及生命需要紧急干预, 5级死亡。

4. 治疗

虽然已经提出了多种治疗放射性脑坏死方法, 很少有明确的疗效。手术可以减轻由于放射性脑坏死引起的占位效应或有助于减少糖皮质激素应用, 因此在某些情况下, 手术是治疗放射性脑坏死的一种方法。而且, 手术可以得到组织学诊断, 以鉴别放射性脑坏死与肿瘤进展。在Kohutek

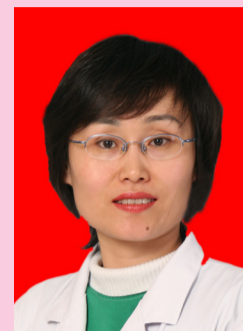
和同事的队列研究中, 327例患者中70例出现放射性脑坏死, 在12个月内22例需要手术切除, 占5.5%。手术不是常规治疗手段, 在需要立即降低转移瘤占位性效应时, 可以考虑应用。

目前放射性脑坏死药物治疗的标准是糖皮质激素治疗。然而, 糖皮质激素有许多副作用, 包括糖尿病、情绪上的影响(认知障碍、躁狂、抑郁), 类固醇诱导的近端肌病, 肌肉骨骼并发症(特别是骨质疏松症)、消化道反应, 尤其是小肠结肠炎和免疫抑制和静脉血栓栓塞性疾病的风险。应该限制使用糖皮质激素, 特别应该限制高剂量应用, 以减轻其对病人的生活质量的影响。10%~50%有症状的放射性脑坏死患者出现皮质激素依赖。由于不良事件的发生率很高, 疗效有限, 需要寻找替代这些药物的治疗措施。

已经有研究探索了抗血小板、抗凝治疗以及抗血管生成药物治疗脑坏死。研究显示结果显示维生素E、己酮可可碱, 噻氯匹定和阿司匹林疗效仍然微乎其微。华法林和肝素抗凝在糖皮质激素无效患者中有一定获益。高压氧治疗是一种辅助治疗措施, 一般用于进展性和难治性病例的治疗。由于费用贵和支持证据少, 没有将这种技术用于常规治疗。有脑间质激光热治疗放射治疗脑坏死的个案报道。这些方法疗效不尽如人意。

抗VEGF抗体贝伐单抗已被推荐用于放射性脑坏死治疗。有几项研究评估了贝伐单抗治疗源于脑转移瘤的放射性脑坏死的疗效。贝伐单抗可以减少非小细胞肺癌和乳腺癌脑转移放疗后出现的放射性脑坏死临床症状和影像学表现。在接受糖皮质激素治疗的患者中, 贝伐单抗可以使患者糖皮质激素用量减少甚至停用。在贝伐单抗治疗2~3个月后可以观察到影像学改, 有效率为49%~100%; 79%有一般健康状况(KPS)的改善, 平均KPS评分

作者简介



梁莉 主任医师

肿瘤学博士, 专业特长: 肿瘤内科治疗; 研究方向肿瘤耐药与信号传导, 肿瘤患者免疫功能重建。2011-2012年曾在美国MD Anderson cancer center 学习与工作。现任北京市肿瘤治疗质量控制与改进中心委员会委员; 北京抗癌协会中西医结合专业委员会委员; 北京中西医结合学会呼吸专业委员会委员; 担任《中华放射医学与防护学杂志》《国际放射医学核医学杂志》等杂志编委。

提高10分和平均糖皮质激素剂量减少6mg (0~24mg)。尽管贝伐单抗治疗的初始反应良好, 停药后会出现症状或影像学进展复发的可能, 特别是在脑转移瘤治疗中。而再次给予贝伐单抗, 还可以看到疗效。贝伐单抗治疗的最佳方案及持续时间尚没有明确。贝伐单抗耐受性普遍良好, 无瘤内出血。在原发性脑肿瘤研究显示, 11例患者中6例发生血栓栓塞并发症, 包括上矢状窦血栓形成, 深静脉血栓和肺栓塞。其他众所周知的贝伐单抗的副作用也有报道, 特别是动脉缺血。

5. 结论

由于脑转移瘤的发病率增高
下转第3版 ▶

医学参考报		放射医学与防护频道					
理事长兼总编辑: 巴德年 副理事长: 曹雪涛等 理事会秘书长: 周赞	社长: 魏海明 副社长: 吕春雷 副社长: 周赞	名誉主编: 吴祖泽 潘自强 主编: 马力文 副主编: 姜恩海 罗庆良 邹跃 刘长安 常务编委: 陈英 郭亦超 江其生 金顺子 刘芬菊 吕慧敏 李君利 刘强 李蓉 刘英 陆毅 刘玉龙 吕玉民 冉新泽 尚兵 问清华 万玲 朱国英 张淑兰 编委: 崔凤梅 陈红红 陈肖华 崔勇 高峰 何玲 鞠永健 刘福东 梁莉 刘丽宏 凌光华 马庆录 任福利 吴锦海 邹家龙 乌丽娅 王墨培 王善强 肖德涛 谢萍 邢志伟 姚波 余长林 杨文峰	杨业鹏 尹在哲 赵超英 张继勉 张玉松 张照辉 专家委员会主任委员: 尉可道 专家委员会副主任委员: 贾廷珍 委员: 白光 龚守良 龚治芬 李开宝 施仲齐 童建 王桂林 王洪复 王继先 王文学 周湘艳	编辑部主任: 张照辉 编辑部副主任: 郭亦超 陆毅 编辑: 王墨培 肖宇 曹宝山 岳瑶 学术发展部主任: 梁莉 学术发展部副主任: 刘丽宏 刘强			
社址: 北京西城区红莲南路30号4层B0403 邮编: 100055 总机: 010-63265066							

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

放射所致头颈部肉瘤的临床特点

【据《J Oral Maxillofac Surg》2016年2月报道】题：放射所致头颈部肉瘤的临床特点（作者Zhu等）

来自广州中山大学附属口腔医院的Zhu等人于2016年在《J Oral Maxillofac Surg》杂志发表了一篇关于辐射所致头颈部肉瘤（Radiation-induced Sarcoma of the Head and Neck, RISHN）临床特点的回顾性病例分析，指导这类少见疾病的早期诊断。

虽然放疗可以杀死肿瘤细胞，但也可以致癌。辐射所致肉瘤（Radiation-induced Sarcoma, RIS）是放疗的严重远期并发症，过去几年中已有报道前列腺癌、乳腺癌、淋巴瘤患者接受放疗后均可出现RIS。放疗在头颈部肿瘤的治疗中起重要作用。由于治疗改进更多患者获得长期生存期，我们逐步关注到RISHN这一远期并发症发生率越来越高。尽管如此，RISHN在文献中报道较少，其特征仍然未知。RISHN的临床特征类似于其他常见放疗并发症，使其早期诊断更加困难。RISHN的早期诊断非常重要，为了获得对此类罕见疾病临床特点、发展过程及预后更清晰的认识，Zhu等进行了该项回顾性研究。

一、材料和方法

研究者回顾了1995至2014年间的文献，收集到323例患者资料，以及同时期就诊于中山大学附属口腔医院的15例RISHN患者。入选标准：（1）肉瘤发生部位在接受放射治疗区域；（2）患者有头颈部放疗史；（3）组织学上不同于原发肿瘤；（4）自第一次接受放疗至RISHN发病超过3年。

二、结果

15例RISHN患者中位年龄43岁。大多数患者有鼻咽癌放疗史。从第一次放疗至患RISHN中位潜伏期是10年，中位累计辐射剂量是69 Gy，以骨肉瘤和纤维肉瘤为主。

大多数RISHN患者有头颈部包块（或面部不对称）。突出的是，有9例患者出现张口困难（张口中位数1.5cm），5例下颌骨放射性骨坏死。肿瘤直径2~10cm（中位数5cm）。X线主要特征为骨破坏，软组织肿块和肿瘤性骨形成。有影像学资料的11例患者中，9例出现骨结构的改变，包括溶骨、成骨性破坏或二者并存，边界不规则且不清晰。6例患者软组织肿块有强化。3例有肿瘤性骨形成的表现为斑片状阴影。

所有患者均接受局部广泛切除术。6例可疑颈部淋巴结转移患者行颈淋巴结清扫术，但结果均未发现转移。9例术中病理提示镜下切缘阳性的患者，进行了更为广泛的切除来确保安全切缘。

12例RISHN患者有随访数据，结果显示预后差。随访时间5至80个月不等，治疗后仍有半数患者死于该疾病。2例死于局部复发，1例死于车祸，其余患者死因不明。1年和2年的总生存（OS）分别为47.6和35.7%。

三、文献病例总结

1995年至2014年间检索到56篇相关文献共323例RISHN患者中，RISHN发病率男性高于女性，男性患者数约为女性的两倍。肿瘤平均潜伏期较长（9.3年），常发生于中年（50岁）。最常见的组织学类型是骨肉瘤（34.1%）、纤维肉瘤（19.2%）、和恶性纤维组织细胞瘤（15.8%）。接受手术的患者中，34.3%镜下切缘阳性，3.4%进行颈淋巴结清扫术但未发现淋巴结转移。

149例RISHN患者有随访数据，结果显示预后差：51.0%患者死亡，22.8%有局部复发，4.7%有远处转移。死亡患者中64.5%死于此病，6.6%死于不相关的原因，其余死因不明。7例有远处转移的患者中，肺转移3例，颈转移2例，脑转移3例，脊髓转移2例。2例颈转移者为平滑肌肉瘤，初始手术是未行颈部淋巴结清扫，存活期分别为7个月和8个月。

四、讨论

随着放疗广泛应用，RISHN的发病率增加。中国流行病学机构数据显示，从1960年到2010年，RISHN的发病率从0.06提高到0.17%，原因可能是放疗越来越多地应用于多种恶性肿瘤的治疗，以及肿瘤患者生存期延长。

RIS的明确发病机制仍不明，但电离辐射可能通过使分子电离后对细胞内DNA产生二级损伤诱导其发生。当前研究结果表明，累积照射剂量与RIS发病率相关，但是可能诱发RIS的辐射累积剂量仍不清楚。一些研究显示辐射累积剂量超过30Gy后RIS发生的风险增加，还有一些研究认为，随着辐射累积剂量增加，RIS发生的风险不断增加。本研究中，所有患者暴露剂量均超过30Gy，仅有一例25岁男性为年幼时治疗急性淋巴细胞白血病时接受24Gy照射。

接受放疗的原发疾病最常见的是乳腺癌、淋巴瘤、头颈部肿瘤。某些亚洲机构报道，大部分头颈部肉瘤是由鼻咽癌放疗诱发的。鼻咽癌在东南亚盛行，尤其是在中国南方，放疗是鼻咽癌的主要治疗方法。在作者单位的病例中，86.7%的RISHN患者最初是鼻咽癌患者。

RISHN患者年龄范围在不同研究中也不同，本研究的中位发病年龄为50岁。最年轻的患者是一名9岁男孩，患病5年前因颞骨骨肉瘤对咬肌间隙进行50.4Gy的放疗。年龄最大的患者是一位89岁的男性，患病7年前曾患耳部恶性纤维组织细胞瘤和腮腺癌肉瘤，对耳前区鳞状细胞癌部分进行75Gy的放疗。

RISHN最常见症状是头颈部肿块或面部不对称、持续性疼痛和麻木。张口困难在本研究中达50%，在Chan等的研究中也占32%，原因可能是肿瘤占位及放疗导致组织纤维化，这可能是颌面部RIS的一个临床特点。

RISHN患者主要影像学表现是边界不清且不规则的骨破坏，与下颌骨放射性坏死非常相似。相对RISHN，下颌骨放射性坏死是放疗更常见的另一严重并发症。放疗后的影像学表现为骨密度不均匀：骨量减少，小梁增粗和灶性骨密度增加。事实上，本院5例患者也表现为下颌骨放射性坏死的特征，导致初期误诊。鉴别诊断主要依靠软组织肿块，骨坏死及肿瘤性骨形成。如果放疗后原先正常的骨出现骨质破坏伴有软组织肿块，以及肿瘤基质矿化等变化时，应考虑RISHN。然而不同于原发性骨肉瘤，经典的日光征及Codman三角在RISHN相关文献中很少提到。虽然影像学特征不能特异性诊断，但是有助于疾病的早期诊断和预后判断。

RISHN患者预后较差。Xi等报道3年生存率为32.4%（n=49），Chan等报道5年生存率为24.2%（n=25）。Yeang等报道2年生存率为57.3%，5年生存率为38.2%（n=23）。

手术完整切除可能带来长期生存，然而病变常为局部晚期难以根治性切除，放疗后区域的切除在技术上也很困难，而且肿瘤经常非常临近重要组织结构。文献中，204例患者有70例（34.3%）手术切缘阳性。需要强调的是，手术不充分者预后不佳。研究表明，生存率在手术完全切除与切除不彻底的患者间存在有意义的差异。

术后辅助化疗可以使一些患者生存期延长。对于不能手术切除及出现远处转移的患者，化疗可作为姑息治疗的选择，但效果并不理想。原发肿瘤或相关化疗导致的免疫抑制，及放疗区域纤维化，是预后不佳因素。本研究纳入的相关文献中，有25例RISHN患者接受放疗，但是效果未提及。

在本研究中6例患者存在颈部可疑淋巴结肿大，并行颈淋巴结清扫术，但未发现颈部淋巴结转移，且无一例死于颈部转移。文献中7例患者行颈淋巴结清扫，也未发现转移。根据随访结果，149例患者中仅2例出现颈转移：1例为男性，患声带平滑肌肉瘤；另1例为女性，患颊黏膜平滑肌肉瘤。该结果显示RISHN很少发生颈部淋巴结转移，淋巴结肿大可能为炎症性。因此，对于RISHN患者是否需要行颈淋巴结清扫，应根据对可疑淋巴结活检的结果来决定，尤其是平滑肌肉瘤需进行。

总之，RISHN是放疗严重的远期并发症。尽管罕见，其发病率近年来日益增加。根治性切除是主要的治疗方法。RISHN预后差。因潜伏期长，而早期诊断困难。放疗过的患者若出现放疗野内的包块、疼痛、张口困难等，应考虑RISHN。RISHN需要与下颌骨放射性坏死鉴别。

（霍菲菲 顾阳春 报道）



◀ 上接第2版

长和STR技术的广泛使用，影响这些患者的生活质量的有症状性脑坏死发生风险增高。需要发展提高诊断的成像方法。进一步的研究需要建立放射性脑坏死诊断标准和治疗规范。根据当前的临床表现和影像学检查手段仍难诊断放射性脑坏死。由于类固醇疗效一般且有严重的副作用，应考虑开发治疗放射性脑坏死的其他方法。贝伐单抗治疗放射性脑坏死疗效令人兴奋，但缺乏前瞻性随机研究确认其疗效。贝伐单抗应该主要用于有症状的放射性脑坏死且类固醇治疗效果差时。应用类固醇和贝伐单抗时，要根据患者的特点以及各自的副作用。

放射导致的脑损伤

【据《Neuro surg Focus》2016年5月报道】题:放射导致的脑损伤(作者Burns TC等)

脑放疗是神经肿瘤科提高局部控制率的一种基本工具,但是会导致认知功能的深远影响。随着神经肿瘤科医生对生活质量的关注,对放疗导致认知后遗症的理解和缓解方式方面的关注也越来越多。在正常认知以及治疗神经系统疾病的潜在作用方面,关于对CNS祖细胞群的新的理解与这些进展一致。放射性脑损伤显示出宿主的生化和细胞重排,包括内源性神经发生损失、髓鞘脱失、内源性少突祖细胞消融。这些改变,以及慢性神经炎症性反应状态,成为了记忆、关注、执行功能以及运动和语言功能获取方面受损的基础。放疗导致的脑损伤的动物模型显示了神经干细胞和少突祖细胞在脑放疗后认知功能恢复方面强大的能力,可能是通过联合细胞复位和营养作用。少突祖细胞在不同的临床前模型中显示了迁移、整合和功能性白质束受损的显著能力。作者批判性的强调了从啮齿类动物到人类中转换型再生细胞治疗中的机遇与挑

战。尽管近几十年内在转化型神经保护治疗中进行了不同的尝试几乎均以失败告终,作者证明了治疗人类放射导致的脑损伤作为一种科学的工具,不仅为成功转化神经修复治疗争取了机会,也在未来获得了使针对人类中枢神经系统创伤性和退化性疾病修复治疗更方便的工具。

(李倩 张照辉 报道)



应用磁共振灌注成像和波谱

分析鉴别放射性脑坏死及脑肿瘤复发

【据《PLoS One》2016年1月报道】题:应用磁共振灌注成像和波谱分析技术鉴别放射性脑坏死与脑肿瘤复发的荟萃分析(作者Chuang MT等)

该项研究荟萃分析了使用磁共振灌注和波谱分析研究几个代谢产物在鉴别脑肿瘤患者肿瘤复发和脑坏死中的作用。研究者搜集了截至2015年3月4日,发表在Medline、Cochrane、

是回顾性研究。一个荟萃分析对研究对象的相对脑血容量(rCBV),胆碱/肌酸的比率(Cho/Cr)和/或胆碱/N-乙酰天冬氨酸的比率(Cho/NAA)之间的差异进行了MRI评估。使用Cochran's Q检验和I2统计量检验法进行异质性检验。

结果显示,对13项研究中的397名患者进行了分析,他们多数有肿瘤复发。有10项研究显示,应用随机分析,rCBV评价有异质性证据(Q统计量=31.634, I²=97.11%, P<0.0001)。汇集均数差(2.18, 95%CI 0.85~3.50)表明,在强化病灶中,脑肿瘤复发的平均rCBV显著高于放射性脑坏死(P=0.001)。6项基于固定效应模型的研究分析了Cho/Cr比率(Q统计量=8.388, I²=40.39%, P=0.137),其汇集均数差(0.77, 95%CI 0.57~0.98),肿瘤复发的平均Cho/Cr比率显著高于放射性坏死(P=0.001)。Cho/NAA的比率在肿瘤复发和放射性坏死之间也有显著地差异(1.02, 95%CI 0.03~2.00, P=0.044)。

综上所述,磁共振波谱及磁共振灌注使用Cho/NAA、Cho/Cr比值和rCBV可增加原发性脑肿瘤或脑转移瘤患者区分其放射性脑坏死与脑肿瘤复发的准确性。

(尹文琦 贾廷珍 报道)

模拟微重力和低剂量/低剂量率辐射

诱导小鼠大脑氧化损伤

【据《Radiat Res》2016年6月报道】题:模拟微重力和低剂量/低剂量率辐射诱导小鼠大脑氧化损伤(作者Mao XW等)

在航天环境中,微重力和辐射是一种唯一的应激源,可以对中枢神经系统(CNS)产生影响。这些应激可能潜在导致宇航员的健康风险显著增加,无论是在执行短期任务还是长期任务中,都会在任务结束后导致长期的生活质量下降。因为高浓度的氧、不饱和脂肪酸以及低水平的抗氧化防御系统,使中枢神经系统对氧化损伤极为敏感。来自美国加州洛马林达大学医学院基础部辐射研究室的Mao XW等基于在地面的航天模型,制成一个微重力和低剂量辐射环

境,以此来评估大脑皮质和海马受到的氧化损伤。用钴-57 γ射线,低剂量和低剂量率(0.04 Gy, 0.01cGy/小时),对6个月大,成熟,雌性C57BL/6小鼠(每组4~6个)进行全身照射,以模拟辐射环境。反直立悬尾模型被用作模拟去负荷,液转移和生理应激方面的微重力环境。小鼠后肢悬浮和/或被照射21天。小鼠的大脑在7天后被提取,或者是在辐照和后肢悬浮(HLU)9个月后被提取,以观察氧化应激标志物和微血管的改变。4-羟基壬烯醛(4-HNE)蛋白水平,做为一种脂质过氧化作用的特异性氧化标记物,在大脑皮质和海马中,LDR+HLU联合组较对照组显著升高(P<0.05)。LDR+HLU联合组的尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2(NOX2)的表达水平在所有组别中也是最高的(P<0.05)。在单独HLU组或LDR+HLU组中,超氧化物歧化酶(SOD)较对照组显著降低(P<0.05)。此外,在LDR和HLU 9个月后,皮层微血管密度在联合组中是最低的,与年龄匹配的对照组相比有统计学差异(P<0.05)。该研究的数据为长期暴露在模拟微重力和LDR辐射中会增加氧化应激的生物标志物提供了第一证据,这会增加脑损伤的可能性,降低抗氧化防御。NOX2和尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)可能有助于航天环境诱导的氧化应激。

(陈森 王文学 报道)



EMBASE和Google学术上的有关如何区分脑原发肿瘤或脑转移瘤患者的脑部肿瘤复发和放射性脑坏死的有关文章。只包括双臂研究,不论前瞻性还

放射性脑损伤通过 CCR2 信号通路

导致外周髓样细胞的剂量与时间依赖性反应

【据《Neuroinflammation》2016年2月报道】题:放射性脑损伤通过CCR2信号通路导致外周髓样细胞的剂量与时间依赖性反应(作者Moravan MJ等)

颅脑照射主要用于治疗中枢系统肿瘤,及动脉畸形等非肿瘤性疾病。因其会损伤病灶周围的正常神经组织,且会引起长期的后遗症,所以使用的剂量一直受到限制。尽管已经研究了几十年,但辐射诱导中枢神经系统组织损伤的基本机制仍不清楚。炎症和免疫细胞浸润是公认的中枢神经系统放射反应的组成部分。然而,骨髓来源(BMD)的免疫细胞参加迟发性放射损伤的程度和机制尚不明确。因此,我们计划建立更好的模型去验证C-趋化因子2型受体(CCR2)信号通路是导致脑部放射后髓样细胞反应增强这一假说。

研究者用成年C57BL/6雄性骨髓嵌合幼鼠作为供体,其能持续表达增强型绿色荧光蛋白(eGFP),小鼠的头部被屏蔽以避免在嵌合体构建期间脑部被辐射。对野生型嵌合小鼠进行了放射剂量及时间反应的研究;并对CCR2缺陷、eGFP过表达的嵌合小鼠进

行了额外的实验。用免疫荧光显微镜进行鉴定量化浸润的eGFP+细胞。



结果显示,在放射源钷5Gy的辐射剂量照射下,脑放射性损伤导致BMD免疫细胞(主要是粒细胞)的剂量及时间依赖性浸润在第1个月开始,并持续6个月。这种浸润局限于直接暴露于辐射的区域。6个月内,CCR2信号通路的缺失可使浸润的细胞数量减少,似乎受限于细胞也表达主要组织相容性复合体II级分子。

综上所述,当前在癌症治疗中,免疫治疗因为临床生存率及生活质量方面的优势已被人们越来越重视,免疫细胞浸润在免疫治疗中有着潜在的重要作用。我们的研究表明,颅脑辐射导致的剂量和时间依赖性BMD细胞效应至少持续6个月,并且与CCR2信号通路有关。

(尹文琦 贾廷珍 报道)

终校	排版设计	年 月 日	经营监管部	年 月 日
	编辑出版	年 月 日	总编室	年 月 日

采用骨髓间充质干细胞治疗放射性急性肠损伤

【据《EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE》2016年6月报道】
题：采用骨髓间充质干细胞治疗放射性急性肠损伤（Zheng等）

在核能发电、地质勘探、工业检测、医学照射和辐射灭菌等生产技术中，均可能发生放射线暴露引起的损伤，尤其放射治疗的局限性导致胃肠道放射性损伤，迫切要求探索治疗放射损伤的有效新方法。已有研究显示间充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSCs）可以促进肠道结构和功能修复，提示有可能将其用于肠放射性损伤的治疗。Francois等发现BMSCs移植后可以出现在放射线损伤后的肠组织。Okamoto等也在接受BMSCs移植的大鼠体内检测到供体来源的肠上皮细胞，说明BMSCs可以分化为肠上皮细胞。Linard等显示BMSCs可以在肠内增殖并且促进肠组织放射性损伤的修复。但是也有研究认为，尽管MSCs可以在肠内观察到，但是迁移至肠内的比例低。已有报道在放射性损伤后，肠组织可出现MSC介导的修复，但是用于移植的最佳细胞类型、剂量、疗程和MSC介导的损伤修复机制尚不明确。来自福州总医院的Zheng等研究骨髓间充质干细胞（Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells, BMSCs）对放射性急性肠损伤的修复能力，并阐明相关机制。

一、研究方法

BMSCs的分离和培养：将40只4~6周龄的SD大鼠麻醉后颈部离断处死，无菌环境下分离股骨和胫骨，盐水冲洗骨髓腔获得骨髓，经过滤和离心（225×g，5分钟）后丢弃上清，将细胞沉淀加入LG-DMEM制备成浓度为100ul 1×10⁶细胞的悬液。按1:1的比例将细胞悬液缓缓加入大鼠淋巴细胞分离介质，再次离心（978×g，20分钟），在上层清液下方可获得乳白色浑浊的单个核细胞层，收集这层细胞并加入不含小牛血清的LG-DMEM再次制备成浓度为100ul 1×10⁶细胞的悬液，并进行第3次离心（225×g，5分钟），获得颗粒状细胞。这些细胞再次溶于含有10%小牛血清的LG-DMEM中，在5%CO₂的饱和湿度下37℃进行培养。每3天更换培养液，当细胞融合度达80%~90%时按照1:3的比例分瓶培养。

表面抗原分子表达的检测：生长良好的第3代大鼠BMSCs用PBS冲洗两次，经含有EDTA的0.25g/L胰蛋白酶消化获得细胞悬液，离心（225×g，5分钟）后获得颗粒状细胞，再次溶于PBS获得1×10⁶细胞。向细胞悬液中加入PE或FITC标记的小鼠抗大鼠CD34、CD45、CD29和CD90单克隆抗体，37℃避光孵育30分钟，然后采用EPICS XL流式细胞仪进行检测。

诱导分化：对生长良好的第3代大鼠BMSCs进行成骨和脂肪分化的诱导来验证干细胞的功能。
诱导骨分化：加入LG-DMEM，10% FBS，10⁻⁷ mol地塞米松，10 mmol β-甘油磷酸，50 μmol/维生素C，100 U/ml青霉素钠和100 μg/ml链霉素，培养3周后，采用Von Kossa染色法检测钙化结节。
诱导脂肪分化：加入LG-DMEM，10% FBS，10⁻⁶ mol地塞米松，0.5 mmol IBMX 溶液，10 μg/ml胰岛素，200 μmol 100 U/ml吡啶美辛，100 μg/ml 链ADM和青霉素钠，培养9天后采用油红O染色法检测脂肪。

动物模型的准备和细胞治疗：采用WDVE-6/100医用线性加速器产生的X射线对麻醉后的大鼠进行全腹部照射，从胸骨剑突至耻骨联合，剂量率为427cGy/min，总剂量12Gy，建成放射性急性肠损伤模型。共采用40只SD大鼠，并随机分为2组，每组各20只，均在照射结束后立即经尾静脉注入药物：BMSC组注入1ml 大鼠BMSC悬液（2×10⁶ cells/ml），对照组注入1ml生理盐水。严格控制实验大鼠的饮食并监测体重。

实验室指标的检测：分别于照射后第3天、第7天和第14天，从2组中各选取6只大鼠，右心房穿刺取血制备血浆，采用ELISA试剂盒检测血浆瓜氨酸浓度。并将这6只大鼠处死获得距回盲部20cm的回肠组织，用冷却的生理盐水冲洗并用10%福尔马林固定，最后石蜡包埋并切取4 μm的切片，常规HE染色后用光镜观察。肠绒毛的高度和肠腺体的深度采用VIDS半自动图像分析仪测量，并根据相关文献进行放射性损伤评分。SDF-1水平采用免疫组化试剂盒进行染色，然后在400倍的光镜下随机选取10个连续视野计数阳性细胞的个数取平均值。

统计分析：采用SPSS 13.0软件，实验数据采用均值±标准差表示，并采用独立样本t检验进行分析，以P<0.01作为具有统计学显著差异的标准。

二、研究结果

细胞学结果：细胞培养瓶中的原代骨髓细胞呈球形，大小不一，24小时后部分细胞黏附于培养瓶。培养48~72小时后，黏附的细胞密度增加，这些细胞主要是长度不同且有不同厚度伪足的梭形、星形和球形细胞。培养3~5天后，细胞数进一步增加，出现大量形态一致的长纺锤形细胞的细胞团（图1A）。到第3代细胞时，细胞基本形态为相当长的梭形，而且排列一致（图1B）。第3代细胞经成骨诱导处理培养5天后，细胞形态逐渐改变，胞浆增多，从长梭形变为多角形或不规则形，并长出许多伪足。培养2周后，高达50%的细胞转变为多层生长的多角梭形细胞，并且形成略微半透明的细胞结节，具有骨细胞的初步特征；成骨细胞为轻度嗜碱性，有大而圆的细胞核和突出的高尔基体，高尔基体显示为细胞核附近的空隙区域。培养3周后，结节数量显著增多。Von Kossa染色显示经骨盐沉积作用形成钙结节（图1C）。第3代细胞经脂肪诱导处理培养3天后，胞浆内形成排列不规则的小脂滴。培养7~14天期间，含有脂滴的细胞数量逐步增多，细胞形态从原先的长梭形变为

卵圆形或不规则形，而且细胞内脂滴数量增多并逐步融合，经油红O染色成红色的脂肪细胞（图1D）。用流式细胞学方法可检测到细胞表面表达CD29。然而，大鼠BMSCs中表达CD90的细胞不表达CD34和CD45。表达CD29、CD90、CD34和CD45的细胞比例分别为99.25%，98.37%，1.12%和1.03%（图2）。

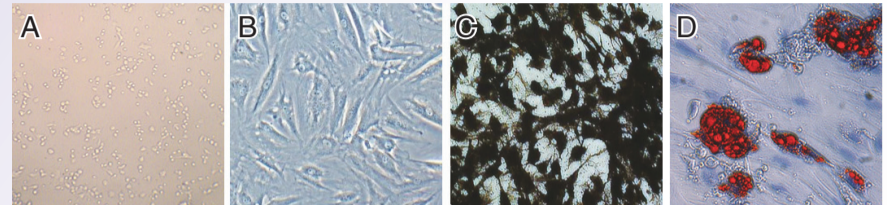


图1 形态学观察和大鼠 BMSC 诱导分化结果（放大 200 倍）。(A) BMSCs 在原代细胞 P0 时呈悬浮于培养液中有显著折光性的圆形细胞。(B) BMSCs 在第 3 代时呈形态更加均一、胞浆丰富、胞核清晰的融合的细胞，细胞间出现接触抑制现象。(C) BMSCs 骨分化结果，Von Kassa 染色后可见多片钙结节。(D) BMSCs 脂肪分化结果，油红 O 染色后可见红色脂肪细胞

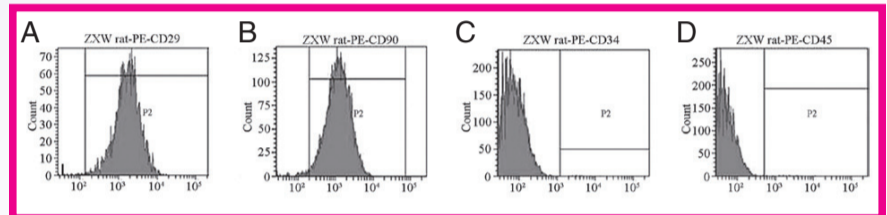


图2 大鼠 BMSCs 表面抗原表达。流式细胞检测第 3 代细胞表面抗原分子表达。(A) CD29、(B) CD90、(C) CD34 和 (D) CD45 表达的吸收峰分别为 99.25、98.37、1.12 和 1.03%

大鼠体重和一般状况：放射线照射后，大鼠体重下降并于第7天达到最低点。BMSCs治疗组的大鼠于第14天体重恢复正常，对照组大鼠体重有所改善但不能完全恢复照射前水平。两组体重差异存在统计学显著意义（P<0.01）（图3）。另外，大鼠的脑功能在照射后下降，表现为对刺激反应下降，并且身体活动和进食均减少。照射2天后，BMSCs治疗组和对照组的大鼠均排出稀便，含有粘膜样成分，提示为腹泻。对照组有2只大鼠分别于照射后第4天和第5天死亡，BMSCs治疗组有1只大鼠于照射后第5天死亡。

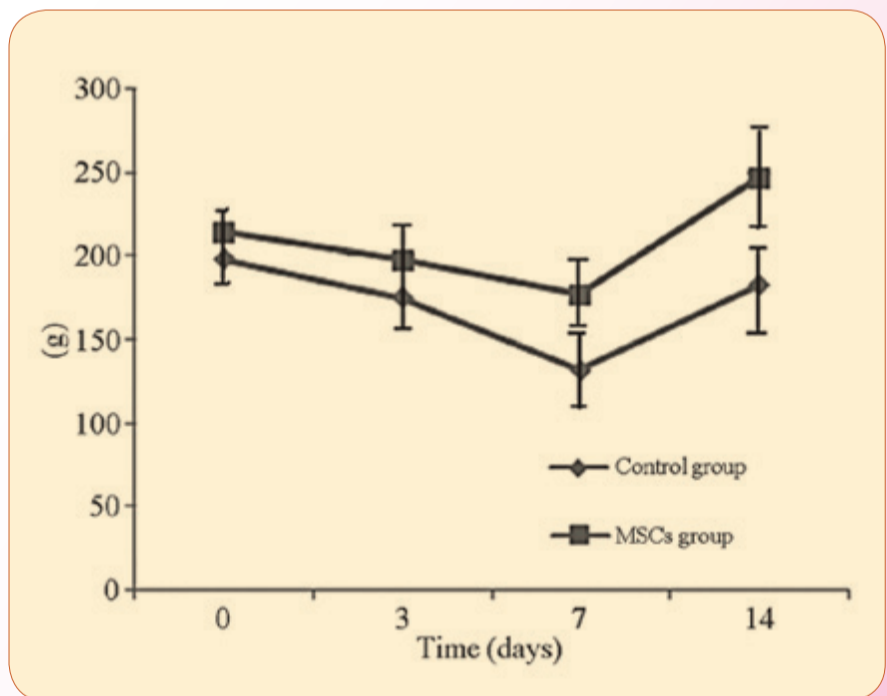


图3 放射线照射后两组大鼠体重差异。放射线照射后，大鼠的脑功能下降，进食减少，排出粘液便。在照射后第7天，大鼠体重降至最低点。照射后第14天，BMSCs 治疗组的大鼠体重恢复正常，而对照组的体重虽然改善但是没有恢复到照射前水平

组织形态和放射损伤评分：照射后第3天：对照组大鼠回肠结构紊乱，坏死绒毛表面有大量坏死的上皮细胞伴大量炎症细胞浸润，肠绒毛和腺体明显减少；BMSCs组大鼠回肠可观察到肠壁结构，粘膜上皮细胞坏死和炎症细胞浸润相对较少，肠绒毛和腺体数量相对较多。照射后第14天，BMSCs治疗组较对照组大鼠的回肠组织结构更加清晰，绒毛生长更明显，腺体排列更紧密（图4）。最严重的放射性反应在照射后第3天，包括回肠腺体坏死和粘膜层变薄。肠道组织在照射后第7天出现修复表现：回肠绒毛的高度和肠腺体的深度开始增加，放射损伤评分下降。BMSCs治疗组较对照组大鼠的绒毛更高和腺体更深，放射损伤评分下降更显著（P

下转第6版▶

◀ 上接第1版

<0.01)。照射后第14天, BMSCs治疗组的绒毛高度和腺体深度接近正常肠组织, 然而对照组的情况较照射后第7天时没有明显改善。

血浆瓜氨酸水平: 放射线照射后, 大鼠血浆瓜氨酸水平显著下降, 在第7天达到最低点 ($P<0.01$)。我们推测肠道修复机制的启动是血浆瓜氨酸水平开始回升的结果。BMSCs治疗组大鼠血浆瓜氨酸水平回升速度显著高于对照组, 并且在照射后第14天基本恢复至正常水平。

细胞因子表达: IL-2和PGE2在炎症反应中发挥重要作用。在显微镜观察下, IL-2和PGE2主要表达于成纤维细胞、炎症细胞和肠上皮细胞。照射后第3天, IL-2和PGE2的表达水平在对照组的增加程度显著高于BMSCs治疗组 ($P<0.01$)。SDF-1是体内主要的趋化因子, 主要表达于损伤边缘的毛囊、新生腺体细胞、成纤维细胞和毛细血管内皮细胞。放射线照射后, BMSCs治疗组的SDF-1表达阳性程度较对照组显著增加 ($P<0.01$) (图5)。

三、讨论

肠组织对放射线高度敏感, 是临床放射损伤最常见的部位之一。肠放射性急性损伤在核事故暴露个体和腹部肿瘤放射治疗中被频繁报道, 但是目前没有有效的治疗手段。本研究建立了肠放射性急性损伤的大鼠模型, 研究结果提示BMSCs对受损肠组织有保护作用。BMSCs能够通过抑制炎症反应和诱导趋化因子分泌来调节局部微环境, 从而促进肠组织重建。

Chapel等采用标记了的MSCs来治疗放射线暴露后的灵长类动物, 发现MSCs移植数月后无法在受损肠组织内检测到这些标记了的细胞。Linard等建立了结直肠放射性损伤的猪模型, 并且进行了多次自体BMSCs静脉注射, 可以减少局部炎症细胞因子表达, 并增加IL-10的表达。通过减少胶原沉积和转化生长因子- β 表达, 调节基质金属蛋白酶和它的组织抑制因子之间的平衡, 来减少放射性纤维化。另外, Chang等将人脂肪来源的MSCs注射给胃受放射线照射后的大鼠, 观察到除了抗炎和促进血管生成以外的治疗作用。Gao等发现将人脐带血来源的MSCs注射给腹部放疗 (10Gy) 后的BALB/C雄性小鼠, 改善了生存率并减少了腹泻的发生。

该研究中, SD大鼠全腹部暴露于医用线性加速器产生的总剂量为12Gy的放射线。结果显示, 大鼠的脑功能在放射线照射后下降, 对刺激的反应下降且身体活动和进食减少。显微镜下观察到明显的肠道水肿, 肠上皮细胞坏死, 腺体破坏, 形成伪膜样结构, 以及大量炎症细胞浸润。大鼠肠绒毛高度和腺体深度在BMSCs治疗组较对照组显著增加。肠放射性损伤评分的减少提示BMSCs对放射性损伤有保护作用。

血浆瓜氨酸水平是肠上皮细胞的功能参数, 反映肠道整体的新陈代谢情况。与评估肠道功能的传统方法例如氮平衡、粪便脂肪酸检测和D-木糖吸收实验等相比, 检测血浆瓜氨酸更加简单重复。本研究结果显示BMSCs治疗组的大鼠血浆瓜氨酸水平恢复速度显著快于对照组, 说明BMSCs可以促进肠功能的修复。

上述结果提示MSCs移植能够在受损器官发挥修复作用, 可能是通过以下途径实现的: MSCs通过水平分化或去分化, 成为目标器官组织类型, 从而发挥补充和修复功能; 另外, MSCs能分泌多种细胞因子。炎症反应是放射性损伤的主要机制。本研究结果与既往研究结果一致: BMSCs治疗组肠组织中的炎症因子PGE2和IL-2表达水平较对照组显著减少。该研究支持我们的假设: MSCs能够抑制炎症反应并调节局部微环境, 从而促进肠组织放射性损伤的修复。SDF-1和它的受体CXCR4在干细胞归巢过程中发挥重要作用。有报道, BMSCs治疗组的肠组织SDF-1表达水平显著增加。我们假设BMSCs迁移到肠道并在肠道放射性损伤的修复过程中发挥作用, 是和SDF-1/CXCR4轴密切相关的。这可能提示BMSCs移植后的肠组织存在正反馈机制, 该机制通过肠道固有层基质细胞旁分泌刺激SDF-1分泌来介导的, 这可以吸引越来越多的MSCs, 从而加速肠组织修复。

总之, 该结果提示BMSCs能够抑制局部炎症反应, 增强SDF-1分泌来促进BMSCs移动到放射性损伤的肠道组织, 并促进受损肠道结构和功能的修复。MSCs在放射性损伤治疗中的应用仍然处于初步阶段。损伤修复的准确机制和最佳治疗剂量和途径仍然不明确。因此, 需要更多研究为放射线暴露所致急性疾病的治疗提供新的思考。
(顾阳春 曹宝山 报道)

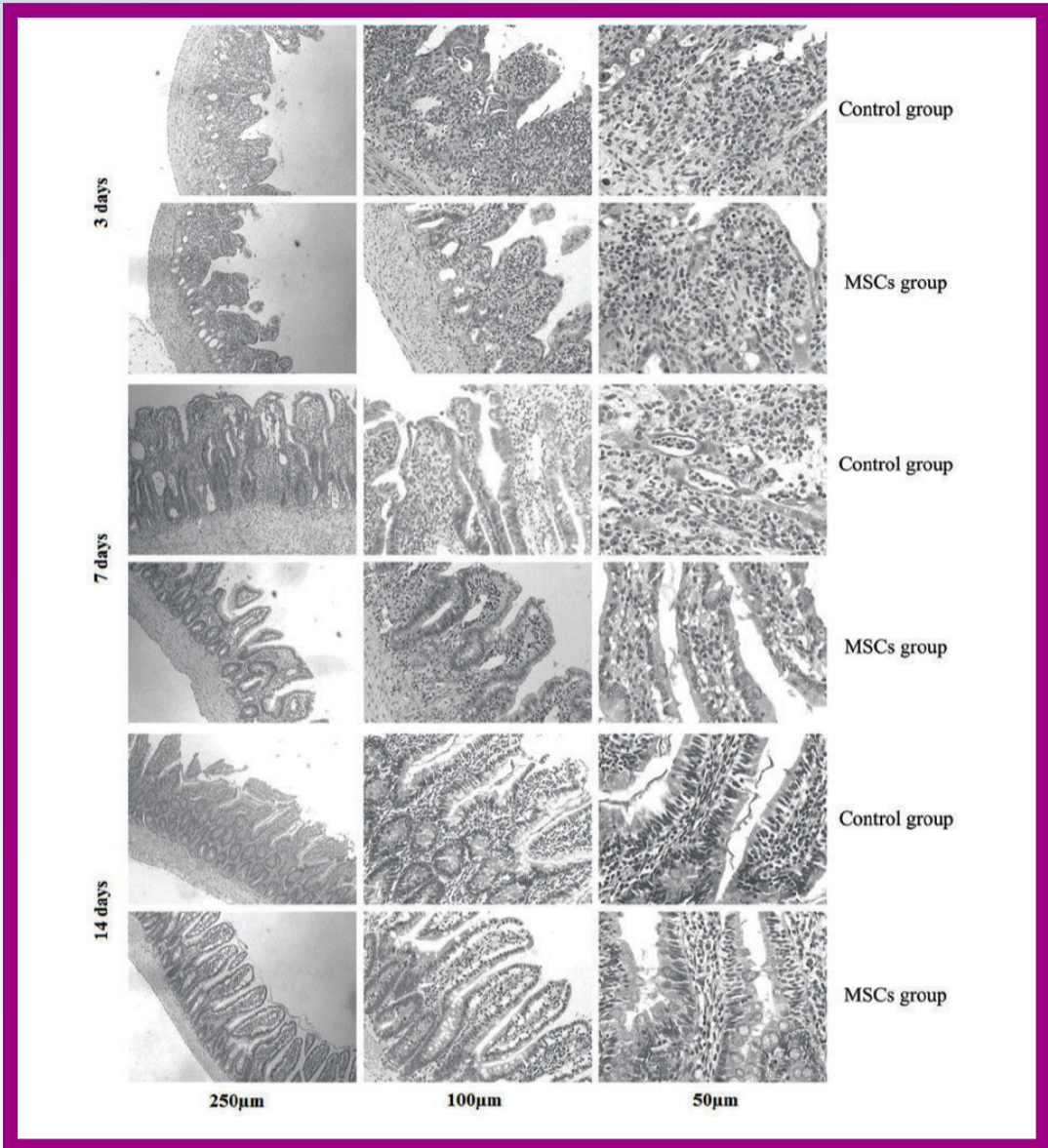


图4 大鼠回肠形态学改变。(A) 放射线照射后第3天, 大鼠回肠结构紊乱。大量肠上皮细胞坏死, 形成伪膜样结构, 大量炎症细胞浸润, 绒毛和腺体的数量显著减少。(B) 照射后第7天, 大鼠回肠结构依旧紊乱, 肠上皮细胞的坏死和伪膜样结构仍然明显。然而, 这些较照射后第3天已有显著改善。BMSCs治疗组肠绒毛和腺体的数量轻度增加。(C) 照射后第14天, 回肠绒毛组织和腺体增生明显。BMSCs治疗组, 回肠结构在清晰可见, 微绒毛生长明显固有腺体 (aminae propria glands) 紧密排列, 较对照组显著改善

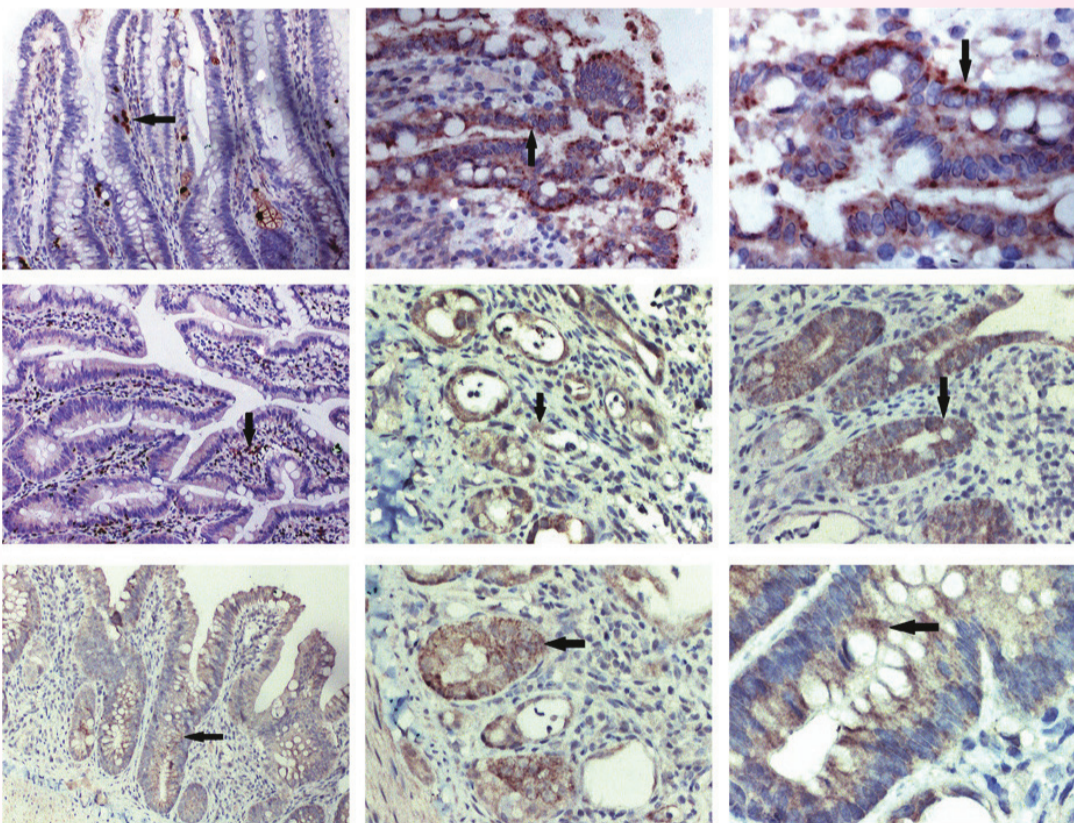


图5 肠组织细胞因子表达检测。白介素-2 (IL-2) 主要表达于 (A) 肠上皮细胞 ($\times 40$)、(B) 成纤维细胞 ($\times 100$) 和 (C) 炎症细胞 ($\times 200$)。前列腺素2 (PGE2) 主要表达于 (D) 成纤维细胞 ($\times 40$)、(E) 毛细血管内皮细胞 ($\times 100$) 和 (F) 坏死的肠上皮细胞 ($\times 200$)。基质细胞来源的因子1 (SDF-1) 主要表达于 (G) 成纤维细胞 ($\times 40$)、(H) 炎症细胞 ($\times 100$) 和 (I) 损伤的肠上皮细胞 ($\times 200$)。表达阳性的细胞表现为胞浆内黑色的颗粒

高压氧治疗迟发性放射损伤

【据《Cochrane Database Syst Rev》2016年4月报道】题：高压氧治疗迟发性放射损伤（作者Bennett MH等）

癌症是一种显著的全球性健康问题。放疗是治疗许多癌症的一种方法，大约50%接受放疗的患者可以获得长期生存。一些将会在数月或者数年后经历迟发性放射损伤（LRTI）。高压氧治疗（HBOT）作为一种LRTI的治疗方式，来源于通过改善这些组织的血供而获得疗效。推测HBOT可能会导致组织恢复并且预防手术后出现的一些问题。

为了评估HBOT在治疗和预防LRTI中的利弊。研究者更新了对于柯克兰中心注册对照试验数据、MEDLINE、EMBASE、DORCTHIM以及2015年12月之前的文章引文。此外，研究者也搜索了在clinicaltrials.gov正在进行的研究

选择标准：随机对照试验（RCTs）对比了HBOT与非HBOT对于预防和/或治疗LRTI中的作用。数据选择和分析：三个综述作者独立评估了相关研究的质量，使用了系统性干预提取相关研究数据的柯克兰手册中的指南。主要结果：本篇综述涉及到14个研究（753名参与受试者）。有一些中等质量证据显示HBOT能够覆盖放射性骨坏死（ORN）的粘膜（RR 1.3, 95%CI 1.1~1.6, P=0.003）。有一些中等质量的证据显示手术治疗ORN后不用HBOT可明显增加伤口崩解的风险（RR 4.2, 95%CI 1.1~16.8, P=0.04）。从单个研究看HBOT可明显增加治愈放射性直肠炎的概率（RR 1.72, 95%CI 1.0~2.9, P=0.04），不论是在外科皮瓣之后（RR 8.7, 95%CI 2.7~27.5, P=0.0002）还是偏侧下颌骨切除术后（RR 1.4, 95%CI 1.1~1.8, P=0.001）。在拔牙之后对于放射性牙套的改善概率也有明显提高（RR 1.4, 95%CI 1.1~1.7, P=0.009）。没有证据显示对于神经组织放射损伤存在受益，没有随机数据报道HBOT治疗其他LRTI的表现。这些试验没有报道不良反应。



综上所述，上述研究提示存在LRTI的患者，可以受侵的部位包括头、颈、肛门、直肠组织，HBOT可以改善预后。HBOT也可以用于降低在放射野拔牙后的ORN的风险。对于神经组织的重要影响尚无报道。在选择人群和组织中HBOT的应用需要调整。未来需要建立最优的人群筛选和任何治疗上的时间把握。需建立经济学评估。

（李倩 张照辉 报道）

低剂量氧离子辐射对小鼠造血细胞急性损伤的影响

【据《PLoS One》2016年7月报道】题：低剂量氧离子辐射所致小鼠造血细胞的急性损伤（作者Chang J等）

辐射是威胁宇宙空间内长期工作宇航员身体健康的主要因素之一。来自太阳和银河系宇宙射线的主要辐射成分为：85%为质子，14%为氦原子核以及1%高能量的正电子（High-energy high-charge, HZE）的粒子，后者包括¹⁶O、碳元素、硅、铁离子。HZE粒子主要产生稠密性轨道电离，进而导致成簇型DNA损伤，这种效应经常是高相对生物学效应类型。因此，了解暴露于HZE粒子下有关风险



的知识是非常必要的。本研究中，作者探讨了低剂量¹⁶O粒子辐射对造血系统的急性效应。作者应用¹⁶O（600MeV/n）对C57BL/6J小鼠进行全身照射，照射组按照剂量分为0.1Gy、0.25Gy和1.0Gy三组，照射后2周通过检测小鼠的外周血细胞、骨髓造血细胞和造血祖细胞来观察辐射反应。结果发现：1.0Gy照射组小鼠外周血中的白细胞、淋巴细胞、单个核细胞、中性粒细胞和血小板显著下降，但在0.1Gy和0.25Gy组无显著下降。然而，同非照射组比较，受照射组小鼠的造血祖细胞、干细胞的减少速率和下降程度呈辐射剂量依赖效应。鹅卵石区域克隆形成测定法发现受照射组小鼠的造血祖细胞、造血干细胞克隆形成功能显著下降。¹⁶O辐射诱导小鼠产生的急性反应与活性氧显著（ROS）升高、静止期HSCs进入细胞周期、DNA损伤增加显著一致，但没有发现¹⁶O诱导HSCs凋亡的数据。综上所述，低剂量¹⁶O辐射可导致骨髓急性损伤，且该效应呈剂量依赖性，主要机制是低剂量¹⁶O辐射能够提高HSCs内的ROS产生、促进HSCs细胞周期进入和诱导DNA损伤。该研究有助于开发新的策略来保护宇宙辐射对造血系统的损害。

（曹宝山 报道）

α-硫辛酸在小鼠放射线诱导小肠损伤中的作用

【据《Oncotarget》2016年3月报道】题：α-硫辛酸在小鼠放射线诱导小肠损伤中的作用（作者Jeong BK等）

放射治疗对于实体瘤是一种非常有效的疗法，但是射线也可以造成正常组织的损伤及炎症反应。Jeong BK等开展该项研究主要目的是研究小鼠模型中α-硫辛酸作为针对小肠的放射保护剂的作用。研究者对两组小鼠进行全腹部均匀照射，总剂量15Gy。一组小鼠在放疗前使用α-硫辛酸100mg/kg腹腔内注射，另一组在放疗前使用等体积盐水腹腔内注射，连续3天。同时文章也分析研究了体重、进食状况、组织病理学以及生化指标。结果发现两组之间（单纯放疗组对比α-硫辛酸联合放疗组）可观察到小鼠体重和进食状况的显著差异。并且，隐窝细胞数量在α-硫辛酸联合放疗组中显著升高，同时也在该组发现了炎症反应的下降及康复时间缩短。对比单纯放疗组，α-硫辛酸联合放疗组中炎症相关的因子（例如：磷酸化的核因子κB以及基质金属蛋白酶-9）和促分裂素原活化蛋白激酶的表达水平显著下降。最终，该文章得出结论：放疗前采用α-硫辛酸治疗可以通过减少炎症反应、氧化应激以及细胞死亡等机制，从而显著减少放射线导致小肠炎的严重程度以及持续时间。

（张煜 马力文 报道）

促炎性细胞因子白介素18在辐射损伤中的作用

【据《Health Phys》2016年8月报道】题：促炎性细胞因子白介素18在辐射损伤中的作用（作者Xiao M）

辐射损伤细胞可释放大量辐射诱导炎症因子，这些炎症因子参与机体的固有和获得性免疫反应，其可激活免疫应激反应信号，进而诱导机体局部和系统损伤。白介素1（IL-1）家族成员中的IL-1β、IL-18和IL-33在炎症和免疫应答中发挥着重要作用，并且对疾病的病理形成过程产生显著影响。尽管IL-1β、IL-18和IL-33在细胞因子生物学特征上具有相似性，但是在信号活化通路上的作用又有不同。这种炎症反应中的一个关键成分是炎性小体，炎性小体是半胱天冬酶-1结合多种蛋白的寡聚体。类似辐射损伤的这类病理刺激可诱导炎性小体产生，激活半胱天冬酶-1，导致IL-1和IL-18前体同半胱天冬酶-1解离、活化。目前这种与半胱天冬酶-1依赖和IL-1、IL-18显著相关的细胞损伤被定义为细胞焦亡。活化的IL-1和IL-18作为促炎症细胞因子，通过Toll样受体（TLR）信号通路，在免疫和炎症疾病的不同病理形成中发挥驱动作用。尽管IL-1β诱导疾病的病理生理机制已经有较完善的研究，但是关于IL-18的还非常少。近期作者报告了伽玛射线可显著提高小鼠胸腺、脾脏和/或骨髓中IL-1β、IL-18和IL-33的表达，而且循环血中的白介素18可以作为辐射生物分子标志物去监测小鼠、微型猪和非人类灵长类动物的辐射损伤程度。本微型综述主要集中在白介素18在伽玛射线诱导辐射损伤应答中的作用。

（曹宝山 报道）

脂肪间充质干细胞对放射性膀胱损伤的治疗效果

【据《Stem Cells International》2016年3月报道】题：脂肪间充质干细胞对放射性膀胱损伤的治疗效果（作者Xuefeng Qiu等）

该研究探讨脂肪间充质干细胞（AdMSCs）对放射性膀胱损伤（RIBI）的预防效果。雌性大鼠分为4组：（a）对照组，未接受任何治疗的大鼠（b）放射处理的大鼠（c）接受AdMSCs的放射组（d）接受AdMSCs条件培养液的放射组。AdMSCs或AdMSCs条件培养液在接受照射后24小时注射到膀胱肌层。照射后12周，收集泌尿膀胱组织用于代谢笼调查后的组织分析和酶联免疫分析（ELISA）。在细胞注射后的第1周，4周及8周，放射组和AdMSCs注射组中随机选择3组大鼠进行宰杀并且监测注射的AdMSCs。代谢笼调查显示AdMSCs对于放射性膀胱功能障碍有保护功能。组织学及ELISA检测结果显示AdMSCs可减轻膀胱纤维化及炎症反应。AdMSCs条件培养液在预防放射性膀胱功能障碍方面显示出同样效果。另外，组织学资料提示，注射细胞后膀胱内AdMSCs数量呈现时间依赖性降低。AdMSCs可预防放射性膀胱功能障碍以及组织改变。旁分泌效应可能参与了AdMSCs对放射性膀胱损伤的保护功能。

（王墨培 报道）



垂枝长叶暗罗标准化提取物对小鼠 X 射线辐射损伤的防护作用

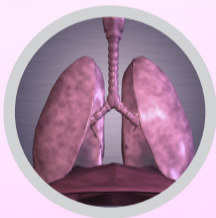
【据《Physica Medica》

2016年1月报道】题：垂枝长叶暗罗标准

化提取物对小鼠X射线辐射损伤的防护作用（作者Subramanion L.Jothy等）

在小鼠中研究垂枝长叶暗罗的辐射防护作用。与受照鼠100%死亡率相比，垂枝长叶暗罗治疗的小鼠存活有所改善。在用树叶提取物预处理的动物组，血红蛋白浓度，红细胞，白细胞和血小板计数显著增加。放射前给予垂枝长叶暗罗树叶提取物，脾集落CFU计数和脾脏的相对大小都有增加。在垂枝长叶暗罗预处理动物组可观察到脂质过氧化水平剂量依赖性减少。然而，虽然垂枝长叶暗罗预处理动物组表现出超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性显著增加，但是其值仍低于正常肝脏和小肠。辐射的垂枝长叶暗罗预处理也导致粘膜隐窝和肠绒毛的再生。此外，垂枝长叶暗罗树叶提取物预处理也显示正常肝细胞结构的恢复和升高的ALT、AST和胆红素水平显著降低。这些结果表明，垂枝长叶暗罗树叶提取物辐射防护的能力，为将来研制高效、经济可行、天然无毒，临床可接受的人类适用的新的辐射防护剂具有重要的意义。

（岳瑶 张照辉 报道）



系统综述：褪黑素对辐射损伤的保护作用

【据《Drug Res》2016年6月报道】

题：系统综述：褪黑素对辐射损伤的保护作用（作者Zetner D等）

辐射被广泛应用于各种癌症的治疗和放射成像程序。电离辐射造成的不利影响导致患者的生活质量下降，释放自由基，致氧化应激和组织损伤。睡眠激素褪黑素是一种自由基清除剂，可诱导多种抗氧化酶。本文对褪黑素对电离辐射的保护作用的科学文献进行了综述，并讨论了褪黑素作为预防性治疗对电离辐射损伤的临床潜在作用。

对以英文发表的关于褪黑素对γ射线或X射线照射在体内的保护作用的实验或临床研究进行了系统的文献检索，排除了患者同时进行的化疗影响。共综述了37项研究，均采用实验性病例对照设计和动物实验。研究表明，外源性褪黑素可减少所有被研究组织的氧化应激和炎症反应。此外，褪黑素可增加30天生存率和保护胃肠道，使其免受放射性肠损伤。只在褪黑素于电离辐射暴露之前使用被证明有这些保护作用。

该综述文献表明，褪黑素能有效地保护动物免受电离辐射对健康组织的损伤。然而，却缺少人类的研究结果。如果有临床研究可以证明对人类也有类似的保护作用，褪黑素将可能有巨大的潜力，以防止放射治疗的副作用和放射性成像程序中可能存在的癌症风险，并保护免受核辐射事故的辐射。

（尹文琤 贾廷珍 报道）



1,4-萘醌(NQ)

可减轻放射引起的胃肠道损伤

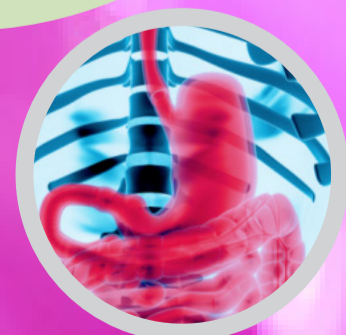
【据《Drug Discoveries & Therapeutics》

2016年4月报道】题：促氧化剂1,4-萘醌(NQ)

可以通过干扰氧化还原以及激活Nrf2通路减轻放射引起的胃肠道损伤（作者Lokesh Gambhir）

电离辐射的有害效应在剂量达到1Gy以上就可以观察到。当受照剂量超过6Gy时，可应用骨髓移植和抗体治疗的方法。然而，当电离辐射暴露剂量超过8Gy，就可导致胃肠道综合症，此综合症的表现是绒毛脱落，隐窝细胞凋亡，炎症反应加重。目前研究采用多种策略来发现预防电离辐射损伤的新药。细胞氧化还原作用的稳态在细胞生命中发挥关键作用，此项研究旨在探索促氧化剂1,4-萘醌(NQ)，减低电离辐射导致的胃肠道综合症的潜在作用。在体外试验中，NQ保护INT407细胞对抗电离辐射导致的肠道表皮细胞死亡。NQ可干扰细胞氧化还原状态并激活核因子E2相关因子2(Nrf2)通路。巯基抗氧化物以及Nrf2通路抑制剂可去除NQ引起的放射保护功能。另外，敲除Nrf2可阻止NQ介导的对抗电离辐射导致细胞死亡的保护作用。总之，NQ在体外实验中可干扰细胞氧化还原作用并激活Nrf2通路，进而预防电离辐射导致的胃肠道综合症。该研究首次突出报道促氧化剂减缓电离辐射导致的胃肠道损伤的潜在作用。

（王墨培 报道）



新的姜黄素类似物的放射防护作用

【据《Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology》2016年9月报道】题：新的姜黄素类似物的放射防护作用（作者Marwa G. El-Gazzar等）

在目前的研究中，新的对称的姜黄素类似物(2-7)已经通过取代酚羟基与不同的连接提供额外的互变异构而合成，这对辐射的防护作用非常重要。合成的化合物的结构(2-7)采用元素分析、红外光谱(IR)、核磁共振(1H-NMR, 13C-NMR)和质谱数据鉴定，发现与分配结构一致。关于这些新的化合物的疗效，研究了全身γ照射(7Gy)的大鼠对氧化应激的反应。γ射线照射大鼠表现出ALT、AST活性、尿素、肌酐、甘油三酯、总胆固醇、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF-α)和核因子κB(NF-κB)水平升高。反之，总蛋白、白蛋白、总钙水平，SOD、CAT、GSH-Px、GST活性和GSH含量降低。用新的姜黄素类似物(2-7)治疗γ照射大鼠显示在出体内抗氧化状态，肝、肾功能，以及抗炎标记(IL-6、TNF-α、NF-κB)明显改善。NF-κB的抑制，通过下调IL-1β和TNF-α水平，是γ射线照射的动物抗炎抗氧化状况改善的主要原因。总之，新的姜黄素类似物(2-7)通过NF-κB的抑制表现出对γ射线照射后的保护作用。

（岳瑶 张照辉 报道）

标准桃金娘油在放射性肺损伤中的保护作用

【据《Cell Physiol Biochem》2016年2月报道】题：标准桃金娘油在放射性肺损伤中的保护作用（作者Zhao DY等）

在胸部放疗中，放射性肺损伤(RILI)是一种主要的并发症，对于长期的生活质量有重要的影响，并有可能导致致命的呼吸功能不全。2016年，Cell Physiol Biochem杂志上发表了Zhao DY等撰写的一篇文章，论述了标准桃金娘油在放射性肺损伤中的保护作用。该文章研究的目的主要是评价标准桃金娘油在RILI的作用，以及研究潜在的作用机制。研究者建立了一种放射性肺损伤的小鼠模型，接受胸部单次16GY剂量的照射。实验组小鼠在放疗后连续口服桃金娘油(25mg/kg/d)共4周，对照组接受强的松(5mg/kg/d)治疗。然后计算体重和肺系数，通过观察放疗后的肺段以及肺组织中的胶原含量来评价肺纤维化的严重程度，胶原含量的计算采用羟脯氨酸(HYP)测定法。两组均采用HE染色及Masson染色来观察病理变化。血清的TGF-β1、TNF-α、IL-1β、IL-6和PGE2水平使用ELISA法测定。同时采用Western blot assay检测桃金娘油对AKT以及下游信号传导通路：包括MMR-2以及MMP-9的作用。采用免疫荧光测定法计算Vimentin以及α-SMA的水平。

结果显示：标准桃金娘油的治疗，对比强的松，可以减少肺系数以及肺组织中的胶原沉积，并可以减轻放疗诱导的组织学损伤。标准桃金娘油也可以减少MDA的产生，同时提高SOD的水平。同样也可以观察到，标准桃金娘油可以抑制TGF-β1以及一系列促炎症的细胞因子：包括TNF-α、IL-1β、IL-6以及PGE2。强的松的治疗即使可以减轻放疗引起的早期肺炎表现，但在晚期仍不能改变胶原沉积。免疫荧光测定法的分析结果也揭示了在单次16GY剂量的放疗后，肺泡中vimentin以及α-SMA的表达升高。

综上所述，标准桃金娘油可以作为一种有效的药物用于减轻放疗诱导的肺损伤。

（张煜 马力文 报道）