

· 临床研究 ·

高压氧辅助治疗鼻咽癌放射治疗致放射性脑病的临床研究

汪延明 赵修义 肖作平 吕晓彦 居小萍 董文君

【摘要】目的 探讨高压氧对放射治疗(放疗)所致放射性脑病的鼻咽癌患者的治疗价值。**方法** 将 47 例因放疗导致放射性脑病的鼻咽癌患者分为高压氧(HBO)治疗组和对照组, HBO 治疗组采用药物+高压氧治疗, 对照组采用单纯药物治疗。治疗前、后比较 2 组患者的临床症状、病灶体积和日常生活活动(ADL)能力, 并采用 χ^2 检验和 t 检验进行统计学分析。**结果** HBO 治疗组临床总有效率达 70.0%, 而对照组为 35.3%, 2 组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后, HBO 治疗组病灶体积较治疗前明显缩小($P < 0.01$); 2 组治疗后病灶体积比较, HBO 治疗组明显小于对照组($P < 0.05$)。2 组治疗前、后 ADL 能力比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 高压氧结合药物是治疗鼻咽癌放射治疗所致放射性脑病行之有效的手段之一。

【关键词】 放射性脑病; 高压氧; 鼻咽癌

The effects of hyperbaric oxygen on patients with radiation encephalopathy caused by the irradiation of nasopharyngeal carcinoma WANG Yan-ming*, ZHAO Xiu-yi, XIAO Zuo-ping, LU Xiao-yan, JU Xiao-ping, DONG Wen-jun. * Department of Radiation Oncology, Jinan Military General Hospital, Jinan 250031, China

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic effects of hyperbaric oxygen (HBO) on patients with radiation encephalopathy (RE) caused by the irradiation of nasopharyngeal carcinoma (INC). **Methods** Forty-seven RE cases were divided into a HBO group and a control group. All patients were treated with drugs, in addition to HBO treatment in the HBO group. The therapeutic effects were evaluated in terms of clinical signs, lesion volumes as measured by MRI, and abilities in activities of daily living (ADL) scores. **Results** The total efficiency rate was 70% in the HBO group and 35.3% in the control group. Lesion volumes were significantly decreased in the HBO group after the treatment compared with the control group. There was a significant difference in ADL scores in both groups before and after treatment. **Conclusion** HBO combined with drug treatment is an effective treatment for RE caused by INC.

【Key words】 Radiation encephalopathy; Hyperbaric oxygen; Nasopharyngeal carcinoma

鼻咽癌是我国常见的头颈部肿瘤。由于鼻咽部解剖结构复杂, 手术难以将鼻咽癌病灶彻底切除, 因此放射疗法(简称放疗)是目前鼻咽癌的主要根治性治疗手段, 放射性脑病(radiation encephalopathy, RE)则是鼻咽癌放射治疗后最严重的并发症之一。随着放射物理学、放射生物学及放射技术的不断改进与更新, 放疗适应证范围日趋扩大, 疗效不断提高, 目前世界范围内鼻咽癌患者的 5 年生存率达到 50%~60%, I 期患者生存率已高达 86%~98%^[1]。

随着患者生存期的不断延长, RE 的发病率逐渐增高^[2], 严重影响了患者的生存质量, 许多患者不是直接死于肿瘤, 而是死于 RE。本研究就近年来我院收治的 47 例放疗所致 RE 的鼻咽癌患者的治疗情况进行

了总结, 现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

1996 至 2005 年间, 我院共收治各期鼻咽癌患者 1 343 例, 使用 6MV/8MV-X 线常规外照射, 照射野采用面颈联合野+耳前野, 照射总剂量为 65~73 Gy, 平均为 (69.2 ± 2.3) Gy, 疗程为 40~72 d。其中 47 例出现不同程度的 RE(发病率约为 3.5%), 均符合刘峥等^[3]拟定的 RE 诊断标准: (1) 神经系统症状发生在放疗后, 且大多数患者经过一定的潜伏期; (2) 绝大多数患者的神经症状与照射区相吻合, 也可无明显症状或仅有高颅压征象; (3) 无转移瘤的恶液质表现; (4) 头部 CT 或 MRI 检查可见病灶多位于放射区附近, 边缘似火焰状, 形态不规则, 可出现指状水肿及占位效应; (5) 与原发肿瘤复发、转移瘤、胶质瘤、脑梗死、脱髓鞘病、脑炎等相鉴别。47 例患者中, 男 33 例, 女 14 例; 年龄 29~68 岁, 平均 43.6

作者单位: 250031 济南, 济南军区总医院放疗科(汪延明、吕晓彦), 核医学科(赵修义); 上海第二军医大学长海医院放疗科(肖作平、居小萍、董文君)

岁;RE 出现时间距首程放疗 18~97 个月,平均(51.0 ± 19.7)个月;病灶 MRI 分型为白质型 37 例(其中单侧颞叶 19 例,双侧颞叶 18 例),灰质型 10 例(均分布于单侧颞叶)。将患者随机分为 2 组,高压氧(hyperbaric oxy-

gen,HBO)治疗组 30 例,采用药物结合高压氧治疗;对照组 17 例,采用单纯药物治疗。2 组患者性别、年龄、原发病变 T 分期、病理分型和 MRI 分型比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 47 例 RE 患者临床资料

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	原发病变 T 分期(例)				病理分型(例)	
		男	女		T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	低分化鳞癌	未分化癌
HBO 治疗组	30	21	9	43.5 ± 10.0	5	8	12	5	30	0
对照组	17	12	5	44.2 ± 10.1	3	5	6	3	16	1

组别	MRI 分型(例)		临床症状(例)						
	白质型	灰质型	头痛头晕	记忆力减退	吞咽困难	一侧肢体无力	共济失调	意识障碍	
HBO 治疗组	24	6	15	21	11	11	6	6	
对照组	13	4	6	7	5	6	2	5	

二、治疗方法

对照组采用药物治疗,以激素和甘露醇为主,每天静脉给予地塞米松 10 mg(10 d 后减量至 5 mg 并维持该剂量),连续治疗 4 周。HBO 治疗组药物治疗方法同对照组,同时加用 HBO 治疗。采用多人氧舱,治疗压力为绝对压 0.25 MPa,每次吸氧 30 min × 2 次,中间休息 10 min,每日 1 次,10 d 为 1 个疗程,共治疗 4 个疗程,疗程间隔 3~5 d,治疗结束后评定 2 组疗效。

三、观察指标

治疗前、后应用 MRI 检测患者病灶体积;采用修订的 Barthel 指数(Modified Barthel Index, MBI)评分^[4]评定患者日常生活活动(activities daily of living, ADL)能力,内容包括进餐、起床、轮椅转移、修饰、如厕、平地行走、上/下楼梯、穿衣和大/小便控制等。参照 1995 年第 4 届脑血管疾病学术会议制定的标准进行疗效评估^[5]。痊愈:症状完全消失,生活完全自理,CT 或 MRI 复查病灶基本消失;显效:症状大部分消失,肢体肌力提高 II 级或以上,生活基本自理,CT 或 MRI 复查病灶明显缩小;有效:病情有一定改善,肢体肌力提高 I~II 级,CT 或 MRI 复查病灶较治疗前缩小;无效:症状和体征无变化或加重,CT 或 MRI 复查病灶改变不明显。

四、统计学分析

应用 SPSS 8.0 版进行统计学分析,临床疗效的比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验。

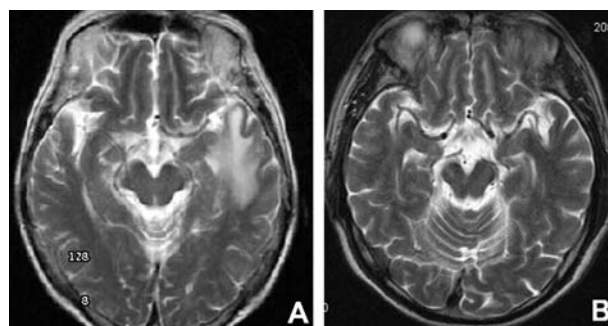
结 果

HBO 治疗组和对照组各有 3 例患者资料不全,因而将其剔除。

一、2 组患者治疗前、后病灶体积比较

MRI 结果显示,与治疗前比较,HBO 治疗组治疗后病灶体积明显缩小,差异有统计学意义($P < 0.01$),而

对照组治疗前、后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗后组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。2 例白质水肿期 RE 患者经 HBO 治疗后,病灶被完全吸收(图 1),18 例患者病灶体积缩小。



A 治疗前 MRI T2WI 显示左侧颞叶不规则高信号区(水肿)

B 治疗后 MRI T2WI 显示左侧颞叶异常信号区消失

图 1 白质水肿期放射性脑病患者

二、2 组患者治疗前、后 ADL 能力比较

2 组治疗前、后 MBI 评分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后组间 MBI 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者治疗前、后病灶体积和 MBI 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	病灶体积(cm^3)	MBI 评分(分)
HBO 治疗组	27		
治疗前		9.13 ± 3.49	20.27 ± 3.78
治疗后		$5.65 \pm 2.19^{* \#}$	$11.65 \pm 3.31^{\Delta}$
对照组	14		
治疗前		10.98 ± 4.12	19.86 ± 4.92
治疗后		8.23 ± 3.01	$13.01 \pm 4.67^{\Delta}$

注:与治疗前组内比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{*}P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $^{\#}P < 0.05$

三、2 组患者临床疗效比较

2 组临床疗效比较见表 3,HBO 治疗组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 3 HBO 治疗组与对照组临床疗效比较

组别	例数	痊愈 (例, %)	显效 (例, %)	有效 (例, %)	无效 (例, %)	总有效率 (%)
HBO 治疗组	27	2(6.7)	7(23.3)	12(40.0)	9(30.0)	70.0*
对照组	14	0	1(5.9)	5(29.4)	11(64.7)	35.3

注:与对照组比较, * $P < 0.01$

讨 论

RE 的发生与正常脑组织受 X 线或 γ 射线照射后小血管的损伤有关,主要表现为血管内皮细胞损伤、血-脑屏障破坏和血管性水肿,导致血管管腔狭窄、闭塞或血栓形成^[6]。血管损伤被认为是 RE 的重要病理基础,可能具有启动作用;少突胶质细胞损伤是发生脑脱髓鞘性改变和白质萎缩的重要原因,细胞因子和胶质细胞的炎症反应也参与了 RE 的发病机制^[7]。Calvo 等^[8]连续观察了大鼠 γ 射线外照射后 1 年的组织学变化,发现血管管腔狭窄、血管壁增厚、内皮细胞核增大和邻近星形胶质细胞肥大等 4 项组织学改变为 RE 的组织损伤单元。

过去人们一直认为,神经细胞受损后不能再生,RE 一旦出现就不可逆转。但近年来的研究证明,任何原因引起的神经细胞损害,在一定条件下都可以通过轴索发生新的侧枝,建立新的室-轴联合,使神经功能得以恢复^[9]。另外,脑组织受射线照射后,小血管损伤会导致毛细血管通透性改变,受照射脑组织水肿,进而发展为放射性脑坏死。因而,控制射线照射后脑组织水肿,可以阻止或延缓放射性脑损伤的进一步发展。类固醇是临床上最常用于治疗放射性脑损伤的药物,对控制早期脑水肿有一定疗效,但对放射性脑坏死疗效甚微。

高压氧可以提高组织的氧合能力,促进血管再生,改善毛细血管床的灌注,还能促进神经轴突、树突再生,改善脑组织代谢使其功能恢复。Carol 等^[10]发现,经 HBO 处理 4 周后,实验大鼠轴突再生长速度和再生总量是对照组的 2 倍,并可抑制脱髓鞘等变态反应。HBO 作用下,血氧分压及组织氧分压增高,可增强血管成纤维细胞的活性,促进其分裂和胶原纤维形成,加速侧枝循环的建立,使缺氧组织的血供和氧供得到改善。同时, HBO 还可以抑制机体的变态反应^[11]。因此, HBO 已被用于各期(水肿期和坏死期)各部位 RE 的治

疗中,并取得了较理想的疗效^[12]。我们的研究结果表明,经 HBO 治疗后,2 例白质水肿期 RE 患者病灶被完全吸收,18 例患者病灶体积缩小, HBO 治疗组病灶体积明显小于对照组,差异有统计学意义; HBO 治疗组 MBI 评分有低于对照组的趋势,但差异无统计学意义; HBO 治疗组总有效率达 70%,明显高于对照组(35.3%),差异有统计学意义。总之,我们认为高压氧结合药物治疗 RE 可以取得较好的疗效,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- 1 于金明,殷蔚伯,李宝生. 肿瘤精确放射治疗学. 山东:科学技术出版社,2004. 574.
- 2 Andrew E, Susanne M, William H, et al. Brain injury: current management and investigations. Semin Radiat Oncol, 2003, 13: 309-321.
- 3 刘峰,包汉雨,贾建平. 17 例颅内占位性病变放射治疗后脑损伤的临床分析. 中风与神经疾病杂志, 2000, 17: 169-170.
- 4 林铁琴,赵振强. 单侧空间忽略对脑卒中患者日常活动能力和运动功能康复的影响. 海南医学院学报, 2005, 11: 106-108.
- 5 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29: 379-380.
- 6 Nieder C, Andrasschke N, Price RE, et al. Innovative prevention strategies for radiation necrosis of the central nervous system. Anticancer Res, 2002, 22: 1017-1023.
- 7 李华杰,田野,包仕尧. 神经胶质细胞在早期放射性脑损伤中的变化与作用. 中华放射医学与防护杂志, 2003, 23: 305-306.
- 8 Calvo W, Hopewell JW, Reinhold HS, et al. Time- and dose-related changes in white matter of rat brain after single doses of X-ray. Br J Radiol, 1988, 61: 1043-1052.
- 9 Monje ML, Palmer T. Radiation injury and neurogenesis. Curr Opin Neurol, 2003, 16: 129-134.
- 10 Carol L, Kunsang G, Abdel W, et al. A critical review of the clinical effects of therapeutic irradiation damage to the brain: the roots of controversy. Neuropsychol Rev, 2004, 14: 65-85.
- 11 Lee AWM, Kwong DL, Leung S, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53: 75-85.
- 12 Bem J, Bem S, Singh A. Use of hyperbaric oxygen chamber in the management of radiation related complications of the anorectal region. Report of two cases and review of the literature. Dis Colon Rectum, 2000, 43: 1435-1438.

(修回日期: 2006-07-20)

(本文编辑: 吴 倩)

本刊办刊方向:

立足现实; ; 关注前沿; ; 贴近读者; ; 追求卓越