

# 症状前期鼻咽癌放射性脑损伤的神经影像学研究进展

杨鸿, 朱西琪

广西壮族自治区南溪山医院/广西壮族自治区第二人民医院影像科, 广西 桂林 541002

**摘要:**放射性脑损伤是鼻咽癌放疗后的一种严重并发症,对患者生活质量影响极大。目前临床治疗效果不佳,因而,早期诊断并积极预防放射性脑损伤具有重要的临床意义。近年来,神经影像技术作为一种崭新的成像技术出现已广泛应用于鼻咽癌症状前期放射性脑损伤的研究中。本文就各种神经影像技术在鼻咽癌症状前期放射性脑损伤的脑结构和/或功能中的研究应用进行综述。

**关键词:**放射性脑损伤;神经影像;症状前期

中图分类号:R745.1;R818.74

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.02.024

## Research advances in the neuroimaging of radiation-induced brain injury in patients with nasopharyngeal carcinoma

YANG Hong, ZHU Xi-Qi. Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region/The Second People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin, Guangxi 541002, China

Corresponding author: ZHU Xi-qi, Email: xiqi.zhu@163.com

**Abstract:** Radiation-induced brain injury (RIBI) is a serious post-radiotherapy complication in patients with nasopharyngeal carcinoma, which significantly affects patients' quality of life. Current clinical treatments cannot yield a satisfactory outcome. Therefore, it is of great clinical significance to early diagnose and proactively prevent RIBI. As a newly emerging imaging technique in recent years, neuroimaging has been widely used in the research on RIBI in patients with pre-symptomatic nasopharyngeal carcinoma. This article is a review of the application of various neuroimaging techniques in studies on the brain structural and/or functional changes after RIBI in patients with pre-symptomatic nasopharyngeal carcinoma.

**Key words:** radiation-induced brain injury; neuroimaging; pre-symptomatic

放射性脑损伤是鼻咽癌放疗相关的严重并发症,部分患者可进展为放射性脑坏死,严重影响患者生活质量以及预后<sup>[1]</sup>。目前放射性脑损伤的临床治疗效果不佳,因而,早期诊断放射性脑损伤并及时预防其发生、发展具有重要临床意义。

### 1 放射性脑损伤的发病机制、临床分期及病理特点

目前一般认为放射性脑损伤可能的发病机制主要有三种:①射线的直接损伤,表现为神经胶质细胞受损,白质萎缩及神经脱髓鞘;②射线相关血管损伤,表现为脑组织的中小血管管壁增厚,血栓形成及血管腔闭塞和血脑屏障通透性增加;③自身免疫,即受照射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。

放射性脑损伤包括急性期损伤,早期迟发型损伤及晚期迟发型损伤三个阶段。急性放射性脑损伤多出现在放疗后3个月内;早期迟发型损伤通常发生在放疗后3~6个月内,主要为少突胶质细胞的脱髓鞘及轴索水肿改变;晚期迟发型放射性脑损伤通常发生在放疗后6个月至数年内,为进行性不可逆性损伤,表现为脱髓鞘,血管异常及脑白质坏死。

### 2 放射性脑损伤早期诊断的影像学研究进展

为寻求放射性脑损伤早期诊断的客观影像学依据,国内外研究者利用各种成像技术对放疗后中

收稿日期:2020-03-02;修回日期:2020-04-23

作者简介:杨鸿(1978-),女,硕士,副主任医师,主要研究方向:鼻咽癌放射性脑损伤的神经影像学研究。

通信作者:朱西琪(1975-),男,博士,副主任医师,主要研究方向:神经影像学研究。

枢神经变化进行了大量相关研究<sup>[2-6]</sup>,主要包括症状前期放射性脑损伤的脑结构、脑功能的变化以及联合脑结构与功能差异的机制探讨。

## 2.1 症状前期放疗相关脑功能改变的研究进展

基于先进磁共振技术的放射性脑损伤脑功能研究主要从脑组织代谢、局部血流灌注及脑神经元自发活动异常等方面展开。

若干磁共振波谱成像 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 研究表明患者接受放疗后,照射野内脑组织相关代谢产物的浓度已发生显著变化。李卉等<sup>[7]</sup>通过建立放射性脑损伤动物模型,观察放疗前及放疗后 1~8 周脑组织代谢物的变化情况,结果显示 Cho/Cr 比值先上升后明显下降, NAA/Cr 比值逐渐减低,而 Cho/NAA 比值持续上升。朱慧玲等<sup>[8]</sup>的纵向 MRS 分析中 NAA/Cr 及 Cho/Cr、Cho/NAA 比值在放疗结束时及放疗后 3 个月的变化趋势与李卉等<sup>[10]</sup>的研究相似,但在放疗后 6 个月有恢复的趋势。他们推测 NAA/Cr 比值的恢复可能与神经元线粒体的损伤可恢复有关,而 Cho/Cr、Cho/NAA 比值的恢复则与崩解的髓鞘逐渐被吸收,胶质细胞肿胀逐渐减轻有关。另一项 MRS 随访研究表明 NAA/Cr 及 Cho/Cr、Cho/NAA 比值在放疗后 3 个月内均呈下降趋势,第 4 至 12 个月三者比值呈上升趋势<sup>[9]</sup>。作者认为可能的原因是射线损伤胶质细胞线粒体,细胞供能障碍,细胞膜磷脂的合成和髓鞘形成的速度减慢,从而 Cho 表达减少,Cho/Cr 值降低。之后 Cho/Cr 值有所恢复可能与能量代谢逐渐恢复和胶质细胞肿胀缓解致单位体积内胶质细胞数目增加有关。

运用 PWI 技术, Lee 等<sup>[10]</sup>研究发现放疗后脑实质血管密度随放疗剂量的增加而降低,而血管通透性则随放疗剂量的增加而增加。冯霞等<sup>[11, 12]</sup>研究发现鼻咽癌患者放疗后颞叶脑白质相对血流量 (rCBF) 较放疗前显著降低,而在放疗半年后 rCBF 逐渐恢复,但仍未达正常水平。他们认为射线引起血管损伤导致局部血流量减低,放疗半年后由于小血管的修复及新生血管的形成, rCBF 有所升高,但是由于新生毛细血管内皮细胞间隙大,细胞间隙连接少,导致血管壁通透性增高,所以 rCBF 虽有升高但未能恢复到正常水平。

最近,基于 BOLD 信号的 fMRI 研究表明症状前期放射性脑损伤患者已存在脑局部活动、全局功能连接及大尺度脑网络的异常。Ma 等及 Qiu 等研究

发现放疗后鼻咽癌患者出现小脑-大脑功能连接显著减低以及包括感觉运动网络,默认网络及小脑网络在内的多个脑静息态网络内部及网络之间功能连接 (functional connectivity, FC) 的异常<sup>[13, 14]</sup>。最新的一项 BOLD fMRI 研究发现放疗后未出现放射性脑病以及放疗后随访证实出现放射性脑病的鼻咽癌患者均发现在颞叶内及颞叶以外脑区同时存在局部一致性 (regional homogeneity, ReHo) 减低和升高的现象;他们进一步以右侧颞叶为感兴趣区进行种子点功能连接,发现出现放射性脑病患者感觉运动网络及默认网络相关脑区功能连接具有不同的变化模式<sup>[15]</sup>。同时, ROC 曲线分析发现右侧颞叶感兴趣区内 ReHo 值对症状前期放射性脑损伤具有较高的诊断性能。以上研究对症状前期放疗相关脑功能变化进行了系统性的分析和探索,为其潜在神经机制的进一步理解以及早期预防具有重要意义。

## 2.2 症状前期放疗相关脑结构改变的研究进展

症状前期放疗相关脑结构变化的研究主要包括脑白质和脑灰质结构损伤两个方面。由于症状前期放射性脑损伤患者脑白质多发生脱髓鞘改变及轻微的轴索降解,故可用弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 研究症状前期放疗相关脑白质的异常变化。陈旺生等<sup>[16, 17]</sup>研究发现鼻咽癌放疗后 1~3 个月表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 值较放疗前相比呈逐渐增大的趋势,而各向异性指数 (fractional anisotropy, FA) 值逐渐降低的趋势且放疗后 FA 值降低的幅度超过放疗期间的降幅。这表明放疗后颞叶脑白质微观结构完整性破坏,影响了白质纤维束中水分子的扩散方向,从而 FA 下降。早期迟发反应期虽然射线的直接作用已经停止,但射线的生物学效应仍在持续,细胞内外水肿加重,从而 FA 值的下降幅度大于放疗期间的降幅。熊炜烽等<sup>[18]</sup>运用 DTI 技术发现垂直本征值 ( $\lambda_{\perp}$ ) 较放疗前显著升高,但在放疗后 1 年后有恢复,而平行本征值 ( $\lambda_{\parallel}$ ) 较放疗前显著下降,但在放疗后 9 个月后有恢复; FA 值较放疗前显著下降,在放疗后第 3 及 12 个月出现两个低峰,但在放疗后 12 个月后有恢复。他们认为,脑白质对射线较为敏感,放疗相关脑白质损伤常表现为轴索损伤和脱髓鞘,而本征值及 FA 的异常变化正好反映了这一点。而在恢复期,  $\lambda_{\parallel}$  值和 FA 值逐渐升高,  $\lambda_{\perp}$  值明显降低,这与轴索直径增粗,少突胶质

细胞增多、增大和新的髓鞘形成等变化有关。冯霞等<sup>[11]</sup>研究结果与其相似,却没有发现动态变化趋势,估计与该研究随访时间较短有关。

上述的成像手段虽然能在一定程度上反映了早期放射性脑损伤的脑白质微观结构变化,但对于放疗后脑灰质的形态学变化研究却较少。近年来国内外学者利用基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM)等成像手段着眼于大脑灰质的异常变化对早期放射性脑损伤的研究做了相关探索。近期的一项VBM研究表明鼻咽癌放疗后出现额叶及双侧颞叶等脑灰质体积减少,而左侧顶下小叶及右侧扣带回灰质容积增加<sup>[19]</sup>。作者推测双侧颞叶脑灰质体积的减少可能主要与放疗因素有关,而额叶脑灰质体积的减少则主要是化疗因素所致;对于右侧扣带回及左侧顶下小叶灰质容积增加,作者推测可能是放化疗对大脑内源性损伤的一种代偿反应。Lv等<sup>[20]</sup>用同样的方法进行研究,其结果与上述研究基本一致。鉴于VBM测量脑灰质体积时同时包括了脑皮层厚度及面积,具有一定的混杂效应,限制了其可解释性。最近,运用基于表面的形态学分析方法,Lin等<sup>[21]</sup>研究结果表明鼻咽癌患者在放疗后不同时期中央前回、双侧顶下小叶及左侧颞上沟等脑区皮层厚度出现异常减低或增高,并随着时间推移呈现动态变化过程,一定程度上反映了放疗相关脑损伤的发病机理。与Lin等<sup>[6]</sup>的研究不同的是,最近另一项SBM研究表明皮层表面积比皮层厚度在反映放疗相关脑损伤病理进程上更具有特异性。该两项研究结果的不一致可能与分组方案、样本量含量不同有关。

### 2.3 联合症状前期放射性脑损伤脑结构与功能的多模态神经影像研究

上述症状前期放射性脑损伤相关的脑功能或结构的异常仅能反映脑损伤的某一方面。然而,单一模态的神经影像研究在揭示放射性脑损伤疾病发病机理上价值有限。因此,联合多模态磁共振成像技术,充分整合脑结构和脑功能变化信息,对挖掘放射性脑损伤的潜在神经机制并理解背后的病理生理学含义具有重要意义。Ding等<sup>[15]</sup>通过整合DTI及BOLD fMRI模态信息,发现在放射性脑损伤的症状前期脑神经元活动及脑白质纤维完整性变化的方向存在不同,其中早期以血管病理相关的脑活动异常为主要,而晚期以白质脱髓鞘为主。更重要的是,他们还发现功能的改变具有可恢

复性,而白质结构纤维束损伤是随着放疗时间不断进展的,作者据此认为放射性脑损伤存在恢复/进展的多因素致病模型。最近,Zhang等人<sup>[4]</sup>的一项多模态研究表明,放化疗组鼻咽癌患者右侧颞上回及邻近右侧脑岛局部回指数显著减低下降,进一步功能连接分析发现放化疗后患者右侧额中回功能连接显著减低,提示化疗可能是导致这些脑区结构和功能异常的主要因素。此外,研究还认为化疗后的鼻咽患者随访证实发生放射性脑病的概率显著高于单纯放疗的鼻咽癌患者,提示化疗可能促进放射性脑病的发生。以上多模态磁共振研究的结果为人们对于放射性脑损伤发病机制的准确理解提供了新的证据及可视化证据,同时强调了化疗的中枢神经毒副作用,为放射性脑损伤的个性化治疗、治疗方案调整及随访策略制定提供重要的参考依据。

### 3 小结与展望

放射性脑损伤是鼻咽癌放疗后的严重并发症,不可逆期放射性脑损伤尚无有效的治疗方法,因而早期诊断以及预防该疾病具有十分重要的临床意义。目前该领域内的神经影像学研究多为横断面研究,混杂因素多,样本量偏小,难以从个体水平上对放射性脑损伤做出预测。未来还需开展长期、大样本的纵向研究,发挥最新影像学技术的优势,联合人工智能及多组学融合策略最终实现放射性脑损伤的个体化预测和早期预防。

### 参 考 文 献

- [1] Wang TM, Shen GP, Chen MY, et al. Genome-Wide Association Study of Susceptibility Loci for Radiation-Induced Brain Injury [J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(6): 620-628.
- [2] Guo Z, Han L, Yang Y, et al. Longitudinal brain structural alterations in patients with nasopharyngeal carcinoma early after radiotherapy [J]. Neuroimage Clin, 2018, 19:252-259.
- [3] Qiu Y, Guo Z, Han L, et al. Network-level dysconnectivity in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) early post-radiotherapy: longitudinal resting state fMRI study [J]. Brain Imaging Behav, 2018, 12(5): 1279-1289.
- [4] Zhang Y, Yi X, Gao J, et al. Chemotherapy Potentially Facilitates the Occurrence of Radiation Encephalopathy in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Following Radiotherapy: A Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Study [J]. Front Oncol, 2019, 9:567.
- [5] Zhang YM, Gao JM, Zhou H, et al. Pre-symptomatic local

- brain activity and functional connectivity alterations in nasopharyngeal carcinoma patients who developed radiation encephalopathy following radiotherapy [ J ]. *Brain Imaging Behav*, 2019, Jul 1. doi: 10.1007/s11682-019-00145-0. [ Epub ahead of print ]
- [ 6 ] Zhang YM, Chen MN, Yi XP, et al. Cortical Surface Area Rather Than Cortical Thickness Potentially Differentiates Radiation Encephalopathy at Early Stage in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma [ J ]. *Front Neurosci*, 2018, 12:599.
- [ 7 ] 李卉, 耿志君, 刘学文, 等. 兔早期放射性脑损伤: 1H-MRS 与病理对照研究 [ J ]. *中国医学影像技术*, 2012, 28(12): 2117-2121.
- [ 8 ] 朱慧玲, 孔祥泉, 丁建平, 等. 鼻咽癌早期放射性脑损伤的 MRS 及 DTI 研究 [ J ]. *影像诊断与介入放射学*, 2013, 22(4): 243-246.
- [ 9 ] Chen WS, Li JJ, Zhang JH, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging of brain injury after nasopharyngeal cancer radiation in early delayed reaction [ J ]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(3): 6848-6854.
- [ 10 ] Lee MC, Cha S, Chang SM, et al. Dynamic susceptibility contrast perfusion imaging of radiation effects in normal-appearing brain tissue: changes in the first-pass and recirculation phases [ J ]. *J Magn Reson Imaging*, 2005, 21(6): 683-693.
- [ 11 ] 冯霞, 邱士军. 鼻咽癌放射治疗后“正常脑白质”的 DTI 及 DSC-PWI 研究 [ J ]. *医学影像学杂志*, 2013, 23(6): 841-845.
- [ 12 ] 冯霞, 邱士军. 鼻咽癌患者放射治疗后脑组织微结构及循环改变 [ J ]. *第二军医大学学报*, 2013, 34(6): 650-654.
- [ 13 ] Ma Q, Zeng LL, Qin J, et al. Radiation-induced cerebellar-cerebral functional connectivity alterations in nasopharyngeal carcinoma patients. *Neuroreport*, 2017, 28(12): 705-711.
- [ 14 ] Qiu Y, Guo Z, Han L, et al. Network-level dysconnectivity in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) early post-radiotherapy: longitudinal resting state fMRI study. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(5): 1279-1289.
- [ 15 ] Ding Z, Zhang H, Lv XF, et al. Radiation-induced brain structural and functional abnormalities in presymptomatic phase and outcome prediction [ J ]. *Hum Brain Mapp*. 2018, 39(1): 407-427.
- [ 16 ] 陈旺生, 李建军, 王奋, 等. 鼻咽癌放射治疗过程中颞叶脑损伤的磁共振波谱和扩散张量 [ J ]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(15): 1214-1216.
- [ 17 ] 陈旺生, 李建军, 洪澜, 等. 鼻咽癌放射性脑损伤早期迟发反应期的扩散张量成像 [ J ]. *广东医学*, 2010, 31(23): 3095-3097.
- [ 18 ] 熊炜烽, 邱士军, 江新青, 等. 鼻咽癌放射治疗后颞叶常规 MRI 表现正常脑白质的扩散张量成像初步研究 [ J ]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(2): 130-134.
- [ 19 ] 郑小丽, 吕晓飞, 张卫东 等. 基于体素的 MR 形态学分析对鼻咽癌放疗后脑灰质体积改变的研究 [ J ]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2014, (7): 1-3, 13.
- [ 20 ] Lv XF, Zheng XL, Zhang WD, et al. Radiation-induced changes in normal-appearing gray matter in patients with nasopharyngeal carcinoma: a magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study [ J ]. *Neurology*, 2014, 56(5): 423-430.
- [ 21 ] Lin J, Lv X, Niu M, et al. Radiation-induced abnormal cortical thickness in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy. *Neuroimage Clin*, 2017, 14:610-621.