

放射性脑损伤诊治中国专家共识



中国放射性脑损伤多学科协作组

中国医师协会神经内科分会脑与脊髓损害专业委员会

通信作者:唐亚梅, Email: tangym@mail.sysu.edu.cn

【关键词】 放射性脑损伤; 诊断; 治疗; 专家共识

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.06.001

Diagnoses and treatments of radiation-induced brain injury: an expert consensus

Chinese Multidisciplinary Collaboration Group of Radiation-induced Brain Injury, Specialized Committee Professional Board of Brain and Spinal Cord Injury, Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Tang Yamei, Email: tangym@mail.sysu.edu.cn

【Key words】 Radiation induced brain injury; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.06.001

放射治疗是头颈部原发及转移肿瘤的重要治疗方法。放射性脑损伤是头颈部肿瘤患者在放射治疗后产生中枢神经系统损害症状的疾病,是肿瘤患者放疗后的严重并发症,偶发于电离辐射事故中。近年来,放射性脑损伤的确诊率总体呈上升趋势,原因可能包括以下方面:(1) 随着社会经济和医学的发展,肿瘤发病率、确诊率增加,综合治疗率也较前提高;(2) 肿瘤综合治疗方案的推广、各种放射治疗新技术的应用,使肿瘤患者在生存率得到提高、生存期延长的同时,其生活质量也受到重视;(3) 先进的影像诊断、检查手段的使用,使得脑部病灶的发现率升高、发现时间提早。据相关报道总结,立体定向放射治疗脑膜瘤后放射性脑损伤的发生率为 28%~50%^[1];鼻咽癌放疗后放射性脑损伤的 4 年累计发生率为 1.9%~5%^[2-3];低分化胶质瘤放疗后放射性脑损伤的 4 年累计发生率为 1%~24%^[4-5];脑转移瘤放疗后放射性脑损伤的 1 年累计发生率为 8%~20%^[6-7]。在患者生活质量已成为仅次于生存率评价放射治疗疗效的今天,该类放射性损伤愈来愈受到关注^[8]。

为促进放射性脑损伤相关的放射治疗学、神经病学等相关专业临床医师对放射性脑损伤的关注和认识,针对诊断与治疗做出正确决策,中国放射性脑损伤多学科协作组、中国医师协会神经内科分会脑与脊髓损害专委会联合相关的肿瘤放疗科、神经外科、神经影像专家就上述问题展开讨论,并结合目前国内外现有研究和临床证据,就放射性脑损伤的临床诊疗相关原则达成共识。

一、放射性脑损伤分型分级和临床表现

(一)放射性脑损伤的定义

放射性脑损伤是指电离辐射后出现的脑部损伤,可以发生在电离辐射后的任何时间,以照射结束后 6~47 个月最为常见。从广义上来说,放射性脑损伤是放射治疗后神经细胞和颅内血管受损后出现的一系列病理生理改变,可有影像学可见的脑部病灶。

(二)放射性脑损伤的分型

根据出现时间分为急性型、早迟发反应型、晚迟发反应型。

1. 急性型^[9]:急性型放射性脑损伤常为急性放射综合征(acute radiation syndrome, ARS)中多器官损伤的一部分。症状常发生于放疗过程中或照射后数天至 1 个月,多数在照射初期表现为头痛、恶心、呕吐、记忆力减退等症状,严重者可迅速进展至意识障碍、定向障碍、共济失调,部分可在数日内出现昏迷并死亡。

2. 早迟发反应型^[10-11]:该型常发生于照射后 1~6 个月,表现为嗜睡、恶心、呕吐、易怒、记忆力减退等,也可表现为一过性的疲劳感或局部神经系统症状的恶化,可见嗜睡综合征、脑干脑炎、肿瘤假性进展等临床亚型。

3. 晚迟发反应型^[10-11]:该型出现于照射结束 6 个月,是放射性脑损伤最常见的临床类型,又称晚发性放射性脑损伤,常见于脑部照射剂量大于 50 Gy 者。

根据影像学表现和特点,晚迟发反应型可分为

无病灶期、水肿期、坏死期、囊变期,各期表现可能同时或先后出现在同一患者脑部的不同部位^[12]。(1)无病灶期:患者在影像学上无可见病灶,但具有脑损伤的临床表现,包括头痛、认知功能障碍、癫痫发作、神经功能障碍(如肢体麻木)等放疗后新发脑损伤症状。(2)水肿期:头颅影像学检查发现脑损伤病灶以脑白质水肿为主要特点,边界模糊。(3)坏死期:脑组织病灶局部出现坏死,可伴有出血或渗血,头颅 MRI 显示信号不均,增强扫描可见强化。(4)囊变期:患者头颅 MRI 显示放射性脑损伤病灶边界清晰并囊性变,信号接近游离水信号,有或无占位效应。囊变期病灶可较长时间稳定,但也可能急性增大,引起脑疝,患者出现意识水平下降,昏迷甚至死亡。

(三)放射性脑损伤分级

放射性脑损伤的分级目前常沿用美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for adverse events, NCI-CTCAE)推荐的放疗后不良反应评价标准。NCI-CTCAE 将放射性脑损伤分为 6 级^[13],具体标准:0 级:无症状;1 级:症状轻微;2 级:中等症状,使用工具的日常生活能力受限;3 级:严重症状,生活自理能力受限;4 级:出现威胁生命的并发症,需要医疗手段介入;5 级:死亡。

(四)放射性脑损伤的临床表现

1. 起病形式:多数患者起病较隐匿,常因放疗治疗后复查或急性发作性症状就诊。

2. 主要症状:(1)脑部局灶症状:临床表现与受累的脑区功能密切相关。大脑半球受累常表现为一侧运动、感觉障碍及失语等,脑干受累常见表现为复视、头晕、构音不清、吞咽困难、走路不稳,神经系统检查示眼球外展受限、眼球震颤、面神经瘫痪、舌肌萎缩、咽反射消失、肢体共济失调等脑桥及延髓受损征象,严重者出现呼吸肌麻痹、心跳骤停,导致死亡。(2)皮层功能障碍:包括认知功能障碍、精神异常、癫痫等:①认知功能障碍^[14]:主要表现为记忆力减退,包括远近记忆力均受累,特别是近事遗忘,严重者表现为重度痴呆。②精神异常:表现为易激惹、退缩、呆滞、答非所问,个别病例出现幻觉,包括视、听、嗅、触等幻觉。③癫痫发作:放射性脑损伤累及大脑半球时,癫痫发作是常见的临床症状。癫痫发作可表现为各种类型,包括部分性发作和全面性发作。药物治疗效果不佳或病情进展,有可能出现癫痫持续状态^[15]。(3)颅内高压症状:轻者表现为慢性头晕、头痛,头痛性质常为紧箍性、压迫性或胀痛。病情进行性加重可出现剧烈头痛,呕吐,意识障碍,

甚至昏迷,进而危及生命。(4)下丘脑垂体轴功能异常:放射性垂体功能减退是放射性脑损伤患者较常见的综合征之一^[16-18],可导致生长激素缺乏症、性腺轴失调综合征、继发性肾上腺皮质功能减退症、继发性甲状腺功能减退症^[19]。由于放射性垂体功能减退的症状常隐匿存在,或被其他放射性脑损伤症状所掩盖,在临床上需要定期监测^[20],不在本共识内详细说明。

二、放射性脑损伤的影像学检查

放射性脑损伤的诊断主要依靠病史、临床表现和影像学检查,最终靠病理诊断确诊。但因行脑活检风险较大,故影像学检查是目前主要的诊断方法。

(一)头颅 CT

CT 不建议作为放射性脑损伤的首选检测手段。放射性脑损伤早期、脑干型或轻症患者头颅 CT 检查常无阳性表现。CT 检查主要用于晚迟发反应型放射性脑损伤的急诊检查。晚迟发反应型典型者表现为照射野内脑白质内“指状”分布的低密度水肿,边缘较模糊,伴有不同程度的占位效应,两侧不对称性病变或单侧病变可导致脑室受压,中线向健侧或向病变程度较轻侧移位,增强扫描无强化或轻微周边强化。当病灶出现坏死或者出血时,脑损伤病灶平扫密度不均匀,在低密度区病灶内出现更低密度的坏死区域,或夹杂高密度的出血区,增强后病灶由于血脑屏障的破坏出现多种形态的环形强化。囊变期病灶在 CT 平扫上表现为圆形或椭圆形、边界较为光整的低密度区,其中心部分为液性,CT 值接近脑脊液,此时占位效应多不明显,甚至可以出现脑实质萎缩、中线向病灶侧移位等表现,增强扫描没有强化或囊壁轻度强化。

(二)MRI 检查

MRI 检查放射性脑损伤的敏感度高于 CT。常规 MRI 检查,放射性脑损伤早期表现为损伤组织的照射野区脑肿胀,脑白质内“指状”分布的水肿,T1 加权像(T1WI)呈低信号,T2 加权像(T2WI)呈高信号。随着病变的进展出现坏死时,增强后病灶由于坏死区血脑屏障的破坏,增强扫描时可见受损区强化,强化后的病灶形态多种多样,可呈斑点状、斑片状、花环样、泥沙样、不规则形强化。当病灶内合并出血或渗血时,MRI 平扫病灶信号强度变得高低混杂,T1WI 和 T2WI 上病灶内出现血肿的特征性信号,如 T1WI 高信号,T2WI 为低信号。晚期病变出现液化坏死,液化坏死部分 T1WI 信号更低,T2WI 信号更高,与脑脊液相仿,囊变区病灶为低信号无强化区。

液体衰减反转恢复序列 (FLAIR) 扫描能显示病灶脑水肿范围, 帮助确定病灶囊变的范围。

磁共振弥散加权成像 (DWI) 对放射性脑损伤更为敏感, 可以作为早期监测的方法之一^[21]。放射性脑损伤的脑水肿与脑坏死, 其表观扩散系数 (ADC) 值都高于正常脑组织, 而在不同患者放射性坏死的异常强化灶之间比较, 低 ADC 值与脑组织进行性或永久性损伤有关, 即 ADC 值越低其永久性损伤的可能越大。DWI 还可协助放射性脑损伤和肿瘤的鉴别, 放射性损伤病灶在 DWI 上呈低信号, 在 ADC 图上呈高信号; 而肿瘤在 DWI 上呈高信号, 在 ADC 图上呈低信号。在 DWI 基础上发展的扩散张量成像 (DTI), 其各向异性指标 (FA) 值较 DWI 的 ADC 值检测放射性脑损伤更敏感。

磁共振波谱成像 (MRS) 通过检测脑组织内的代谢产物的改变, 对放射性脑损伤早期诊断亦有帮助作用。另外, 通过 MRS 的追踪随访, 对放疗前后的脑组织代谢改变进行比较, 还可用于疗效评价。对于脑损伤区的强化灶, 需要和肿瘤复发或转移进行鉴别, MRS 具有一定的帮助作用, 并可确定是否需进行组织活检, 但 MRS 尚不能对脑肿瘤与放射性坏死相混杂的病灶进行精细诊断^[22]。

磁共振灌注成像 (PWI) 能测量局部脑血容量 (rCBV), 有助于鉴别肿瘤复发和放射性脑损伤, 放射性脑坏死 rCBV 降低, 而肿瘤复发往往 rCBV 升高^[23-24]。磁共振敏感加权成像 (SWI) 有助于评价放射性脑损伤区的微小出血或渗血的检测^[25]。

(三) 正电子发射断层显像术

正电子发射断层显像术 (PET) 可用于区别放射性损伤和肿瘤复发。PET 鉴别放射性脑损伤与肿瘤复发的灵敏度为 80%~90%, 特异性为 50%~90%^[26]。

三、放射性脑损伤的诊断流程

放射性脑损伤的诊断首先需要明确相应的头面部放射病史, 结合临床表现、神经影像学结果, 必要时做脑活检。放射性脑损伤诊断的具体流程见图 1。

四、放射性脑损伤的治疗与评价、随访

多数放射性脑损伤病程较长, 患者可能出现病情反复或进行性加重, 应遵循早期诊断, 早期治疗的原则, 定期复诊, 坚持康复锻炼, 积极防治相关并发症。

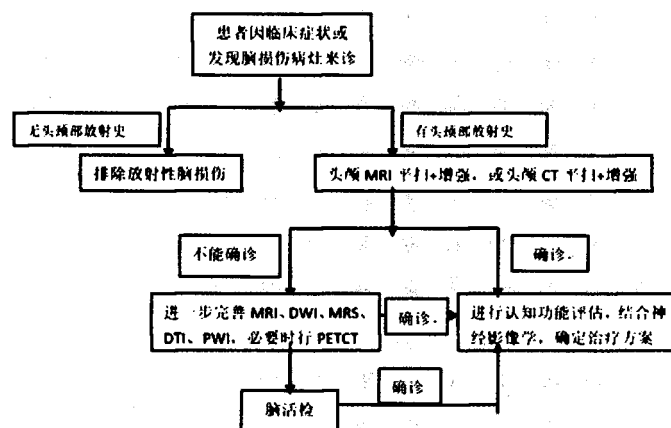
(一) 放射性脑损伤的药物治疗

根据影像学表现和特点, 晚迟发反应型放射性

脑损伤可分为无病灶期、水肿期、坏死期、囊变期。水肿期及坏死期需要积极干预治疗, 而无病灶期和囊变期则视随访过程的病灶进展情况确定是否积极干预。

1. 糖皮质激素治疗: (1) 放射性脑损伤的传统治疗方案是糖皮质激素^[4]。一项针对 174 例鼻咽癌放疗后放射性脑损伤患者的回顾性分析报道甲基强的松龙冲击治疗方案为: 甲基强的松龙总剂量为 3 g, 1 g 静脉滴注, 每天 1 次, 连续 3 d; 老年患者或心功能不全的患者, 使用甲基强的松龙 0.5 g 静脉滴注, 每天 1 次, 连续 6 d, 随后在 10 d 内口服泼尼松减停; 症状和病灶严重的患者, 3 个月后重复以上方案; 病灶进展的患者, 6 个月后可重复以上方案。部分患者难以耐受冲击剂量激素, 可予甲基强的松龙 80 mg 静脉滴注, 每天 1 次, 连续 4~5 d, 随后渐减量至口服维持剂量。口服激素方案可选用地塞米松片 4~16 mg/d, 口服 4~6 周后在 3~4 个月内逐渐减停^[27]。(2) 推荐意见: 甲基强的松龙冲击治疗, 根据患者情况选择每天 0.5~1.0 g, 静脉滴注, 每天 1 次, 连续 3 d, 逐渐减量至停药; 不能耐受冲击剂量患者, 可予甲基强的松龙 80 mg 静脉滴注, 每天 1 次, 连续 4 d, 逐渐减量至口服维持剂量。(3) 注意事项: 激素治疗不适用于肿瘤残留或复发, 感染高风险, 电解质紊乱未纠正, 以及存在激素副作用高风险的患者。

2. 贝伐珠单抗: (1) 贝伐珠单抗 (bevacizumab) 是一种重组的人类单克隆 IgG1 抗体, 通过与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 结合可竞争性抑制后者与内皮细胞表面受体结合, 减少内皮细胞增殖和新生血管形成, 降低血管通透性。贝伐珠单抗在部分肿瘤中具有明确的抗肿瘤生长作用^[28]。贝伐珠单抗应用于放射性脑损伤在 2008 年被首次报道^[29]。2011 年一项随机双盲安慰剂对照研究显示, 使用贝伐珠单抗的患者脑损伤病灶均有不同程度缩小, 神经功能明显改善, 且在后续 10 个月的随访中, 仅有 2 例患者出现放射性脑损伤复发。该研究使用贝伐珠单抗疗程为: 以 7.5 mg/kg 的剂量静脉滴注 1 次, 根据病情给予 2~4 个疗程^[30]。另一项随机、单盲前瞻性临床研究比较贝伐珠单抗单药和传统激素治疗放射性脑损伤的疗效, 结果显示, 在治疗第 8 周, 贝伐珠单抗组患者的有效率达 65.5%, 显著高于传统激素治疗组患者的 31.5%。该研究使用贝伐珠单抗疗程为: 以 5 mg/kg 的剂量静脉滴注, 每 2 周 1 次, 共 4 个疗程^[31]。有研究显示, 对于鼻咽癌放疗后放射性脑损伤患者, 鼻咽放疗总剂量 ≤ 70 Gy 对贝伐珠单抗的治疗反应更优^[32]。(2) 推荐意见:



DWI: 磁共振弥散加权成像; MRS: 磁共振波谱成像; DTI: 扩散张量成像; PWI: 磁共振灌注成像; PET: 正电子发射断层显像术

图 1 放射性脑损伤的诊断流程图

Fig.1 Algorithm for diagnoses of radiation-induced brain injury

贝伐珠单抗 5 mg/kg 静脉滴注, 每 2 周 1 次, 共 4 个疗程; 或贝伐珠单抗 7.5 mg/kg 静脉滴注 1 次, 根据病情使用 2~4 个疗程。(3) 注意事项: 贝伐珠单抗不适用于存在出血、囊性变的放射性脑损伤病灶, 有动脉栓塞史或出血高风险患者应慎用。贝伐珠单抗最常见的不良事件为高血压。使用后 2 周内应注意监测血压, 必要时可予口服降压药处理。最严重的副作用是出血和动脉栓塞, 一旦出现, 应停药并积极处理。

3. 脱水药物: (1) 脱水降颅压: 在目前的报道中, 脱水药物的使用并不是放射性脑损伤的常规对症支持方法^[3]。(2) 推荐意见: 建议仅在放射性脑损伤患者出现病情急速进展, 且影像学证实放射性脑损伤病灶存在急性占位效应时短期应用, 疗程在 5~7 d 以内。

4. 脑保护治疗药物: (1) 脑保护治疗常用药物包括胞二磷胆碱、神经节苷脂(GM-1)、注射用鼠神经生长因子、维生素 B1 等。对肿瘤放射治疗后产生神经系统损伤的患者, 不建议长期大剂量使用维生素 B12, 因其可通过叶酸促进细胞分裂, 文献报道具有诱发肺癌风险^[33]。研究报道, 注射用鼠神经生长因子有减轻动物血脑屏障受损、修复微血管等作用, 提示其能促进放射性脑损伤恢复^[34]。文献报道, 给予鼠神经生长因子可显著减轻放射性脑损伤的水肿灶^[35]; 而一项前瞻性、随机、安慰剂对照的临床试验比较了鼠神经生长因子联用激素与单用激素的 2 组放射性脑损伤患者的恢复情况, 鼠神经生长因子治疗组患者显示出更高的治疗有效率^[36]。(2) 推荐意见: 放射性脑损伤急性期, 使用注射用水 2 mL 溶解鼠神经生长因子 1 支, 肌肉注射, 每天 1 次, 4 周为 1 个疗程。

5. 自由基清除剂: (1) 自由基清除剂包括艾地苯醌、超氧化物歧化酶、维生素 E 等, 能清除自由基, 减轻自由基损伤, 改善放射所致的后期效应。有报道, 依达拉奉作为一种新型自由基清除剂, 可改善放射性脑损伤^[37]。艾地苯醌除了能激活线粒体功能, 还具有较强的抗氧化和清除自由基的作用。(2) 推荐意见: 依达拉奉 30 mg 静脉滴注, 每天 2 次, 2 周为 1 个疗程。艾地苯醌 30 mg, 每天 3 次口服。

6. 高压氧治疗: (1) 规范的高压氧治疗有助于提高脑组织供氧, 促进神经血管再生^[38]。常见的不良反应包括耳鸣、耳痛、癫痫发作和肿瘤进展风险增加, 因此在做高压氧之前应该仔细评估患者综合情况及风险, 必要时照护者陪同入舱, 出现严重不良反应时马上终止治疗。(2) 推荐意见: 高压氧舱内压强为 2~2.4 atm, 90~120 min/次, 每个疗程为 20 次, 必要时可重复 1 个疗程。

对症支持治疗包括以下几方面。

1. 抗癫痫治疗: (1) 放射性脑损伤继发癫痫属于继发性癫痫范畴, 由于脑部存在明确且不可逆的病灶, 癫痫发作大多容易反复。放射性脑损伤继发癫痫治疗也应遵循单药治疗的原则, 如果一种一线药物已达最大耐受剂量仍不能控制发作, 可加用另一种一线或二线药物, 至发作控制或最大可耐受剂量后逐渐减掉原有的药物, 转换为另一种单药。如果两次单药治疗无效, 可以考虑合理的多药治疗。经典的抗癫痫药物包括卡马西平、丙戊酸钠、苯妥英钠等, 新型抗癫痫药物包括奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦、托吡酯等。经典的抗癫痫药物对肝酶有一定的诱导或抑制作用, 在放射性脑损伤多药联合治疗时需考虑到药物之间的相互作用^[39]。(2) 推荐意见: 根据患者的癫痫发作类型选择用药。

2. 改善认知功能:(1)放射性脑损伤患者常出现认知功能损害,症状程度不一,轻症者可有认知下降、注意力不集中、多项任务处理困难、记忆力下降、逻辑障碍,严重者可出现 Alzheimer's 样痴呆,表现为生活不能自理,尿失禁和步态障碍^[40]。有报道显示,脑肿瘤放射治疗后认知功能障碍患者使用盐酸多奈哌齐 5 mg/d,6 周后加量至 10 mg/d 并维持 18 周,其认知功能获得明显改善^[41]。针对盐酸美金刚的一项随机双盲安慰剂对照临床研究显示,维持剂量为 20 mg/d,持续 24 周的盐酸美金刚治疗,有效减缓了全脑放疗患者的认知功能障碍进展^[42]。(2)推荐意见:盐酸多奈哌齐 10 mg 每天口服 1 次,疗程 24 周;或盐酸美金刚 10 mg 每天口服 2 次,疗程 24 周。

3. 积极治疗精神情感症状:放射性脑损伤患者常伴发焦虑、抑郁等症状,严重者有偏执、激惹表现,必要时可给予相应的药物治疗^[43]。

4. 改善其他症状:头面部神经病理性疼痛是放射性脑损伤患者常见的症状,普瑞巴林能够有效缓解放射性脑损伤患者的头痛,且对情绪障碍和睡眠障碍也有治疗作用,有效剂量多在 300 mg/d 及以上^[44,45]。推荐意见:起始剂量普瑞巴林 75 mg,睡前 1 次,3~4 周内逐渐加量至有效剂量或最大耐受剂量。

(二)放射性脑损伤的手术治疗

目前手术治疗被认为是放射性脑损伤治疗策略中的最后一步。放射性脑损伤的手术指征主要是针对积极内科保守治疗无效、囊性变或者脑水肿等占位效应明显、颅高压症状或者相应神经功能障碍进行性加重的患者。80%以上的放射性脑损伤患者术后不仅缓解主观症状,而且可以不同程度改善记忆、心理、运动等神经功能障碍^[46]。

手术方式以放射性脑损伤病灶切除术为主,也有报道采用囊腔腹腔分流术。囊腔腹腔分流术适用于单个巨大囊性变的放射性脑损伤患者,而放射性病灶切除术则适用于以实性病灶为主或者残留实性病灶、多房囊性变不适合分流术或者分流术无效的患者^[47-49]。手术并发症发生率在 19%以下,主要是手术切口或肺部感染。此外,术后放射性脑损伤的复发率约为 6.3%^[47]。鼻咽癌为首发疾病的放射性脑损伤中,33%患者最终发展为双侧颞叶放射性脑损伤,既往文献多报道分开行二次手术或仅行严重一侧手术^[49]。

推荐意见:对于放射性脑损伤病灶进展快速、药物治疗效果差的患者,以及占位效应明显、颅高压症状或者相应神经功能障碍进行性加重的患者,推荐

积极手术治疗。

(三)放射性脑损伤治疗后随访和评估

放射性脑损伤需要长期随访,针对病情变化及时评估处理。

1. 随访内容:包括定期的神经系统专科体格检查、血常规、血生化常规、心肺功能检查、头颅影像学检查、脑电图检查、颈部血管彩色超声筛查、认知功能评估、垂体轴功能检查。

2. 推荐的量表:记忆力受损是放射性脑损伤患者常见的临床表现,需要医师配合使用认知功能评定量表协助诊断,临床常用的认知功能评定量表包括简易智能精神状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)。由于 MoCA 涉及更多的认知功能域,尤其是视空间和执行能力方面的检测,对于放射性脑损伤患者重点推荐。LENT/SOMA 分级系统能够较快速地评估患者的临床表现,有助于治疗前后对比^[50-51]。世界卫生组织生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)有助于评估患者的生存质量^[52-53]。另外汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)是目前临床上广泛使用的抑郁和焦虑评定量表,也适用于放射性脑损伤患者^[41]。

五、放射性脑损伤的预防策略及影响因素

(一)放射性脑损伤的预防策略

多个研究证实,放射性脑损伤的发生与放射治疗的方案和参数关系密切,包括放疗剂量、分割模式和照射体积限值^[54],因此,对于脑组织放射性损伤的预防,重点在于规范放射治疗质量控制,提高照射技术,使用先进的照射技术,以尽量减少正常脑组织受照射剂量及体积。目前应用较广的放疗技术是适形调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT),该技术可以在保证大脑或各个受照射区域放疗剂量基础上,降低放射性脑损伤的发生。而新兴治疗技术的发展与临床应用,特别是立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)、立体定向消融治疗(stereotactic ablative radiotherapy, SABR)、图像引导放射治疗(image guided radiation therapy, IGRT)、质子重离子治疗以及基于 MRI 图像重建的靶区勾画等各种新型放疗技术,促使医务工作者需要对放射相关的正常组织损伤有一个更新、更全面的认识,以提升对放射性脑损伤的预测、预防及治疗水平。

(二)放射剂量、分割模式及体积限量

一般来说,脑组织能耐受的累积放疗总剂量为 50~60 Gy,在此范围以外,放射性脑损伤的发生率随

着累积放疗总剂量的增加而明显升高^[55]。在接受再程放疗的患者中,放射性脑损伤的 5 年累计发生率可达 20% 以上^[56]。一项基于随机双盲对照临床研究的分析显示,鼻咽肿瘤区放疗总剂量 ≤ 70 Gy 的鼻咽癌放疗后放射性脑损伤患者对贝伐珠单抗的治疗反应更优^[32],提示放疗总剂量对放射性脑损伤的治疗效果是重要的影响因素。

放射性脑损伤与放疗分割模式也明显相关,高单次分割剂量明显增加了放射性脑损伤的发生风险,而且比放疗累积剂量对脑损伤的风险更大^[3],因此分割剂量是放射性脑损伤发生的危险因素之一。一项回顾了 1032 例鼻咽癌放疗患者的临床研究结果显示,以全脑照射 α/β 比值计算有效生物学剂量 (biologically effective dose, BED), 比较不同的剂量分割模式的影响,结果显示 α/β 为 3 Gy 的 BED₃ 作为独立危险因素, 风险比 (hazard ratio, HR) 为 1.13^[57]。

除外放射剂量和分割模式外,受照射体积也是影响放射性脑损伤的重要因素,全脑 2/3 体积接受 50 Gy 放疗剂量导致的脑损伤风险与全脑 1/3 体积接受 60 Gy 放疗剂量风险相当。因此,减少脑部照射体积能够减少患者放射治疗后认知功能受损的风险,有助于患者的长期获益^[58]。一项独立分析以全脑照射 α/β 2 Gy 为 BED 基准,发现大脑的 2 Gy/次等效剂量 (BED₂) ≥ 96 Gy 的患者放射性脑损伤发生率明显增加^[59]。

推荐意见:基于放射治疗正常组织耐受体积限量分析 (quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic, QUANTEC) 推荐意见^[60-61],全脑的体积限量为 $D_{\max} < 60$ Gy, $V_{12} < 10\%$, 颞叶的体积限量为 $D_{\max} < 60$ Gy, $V_{65} < 1\%$, 脑干的体积限量为 $D_{\max} < 54$ Gy, $V_{65} < 3$ mL。

(三)其他影响因素

如上所述,放射治疗的参数设计,包括放疗剂量、分割方案、照射体积限值,对放射性脑损伤的发生发展存在长远的影响。需要进一步注意的是,放疗剂量对脑组织的影响存在个体差异,例如在相同的放射治疗方案下,年老患者、年幼患者、有基础疾病的患者,脑组织可能对放射损伤更加敏感,尤其是儿童,脑组织辐射敏感性更强,年龄越小的患者,放疗引起的认知功能障碍越明显^[62]。而且脑组织各个部位的放射损伤耐受情况也有所不同,神经传导束密集的脑白质,例如脑干,对放射损伤更加敏感。此外,放射性脑损伤还受许多临床因素互相影响,包括:患者年龄、性别、基础认知水平、教育水平等;患者心理

因素如抑郁焦虑等;合并脑血管疾病;个体对射线敏感性;肿瘤特点和综合治疗方案,如颅内病灶的大小、病灶位置、肿瘤相关的癫痫发作、副肿瘤综合征、全身化疗等,尤其是同步放化疗,可以显著增加放射性脑损伤的风险,其具体机制目前尚未阐明,需引起注意^[63-65]。

执笔 唐亚梅(中山大学孙逸仙纪念医院神经内科)、李艺(中山大学孙逸仙纪念医院神经内科)

顾问指导 谢鹏(重庆医科大学附属第一医院)、彭英(中山大学孙逸仙纪念医院)

中国放射性脑损伤多学科协作组成员 (按姓氏汉语拼音顺序排名):黄晓明(中山大学孙逸仙纪念医院),胡春洪(苏州大学附属第一医院),刘安民(中山大学孙逸仙纪念医院),刘宜敏(中山大学孙逸仙纪念医院),沈君(中山大学孙逸仙纪念医院),田野(苏州医科大学附属第二医院),夏云飞(中山大学肿瘤防治中心)

中国医师协会神经内科分会脑与脊髓损害专业委员会委员 (按姓氏汉语拼音顺序排名):曹非(华中科技大学协和医院),陈莉芬(重庆医科大学附属第二医院),陈万金(福建医科大学附属第一医院),冯智英(上海交通大学医学院附属仁济医院),龚自力(重庆第三军医大学第二附属医院),侯晓霖(宁夏医科大学总医院),贾延劼(郑州大学第一附属医院),黄海威(中山大学附属第一医院),黄晓江(华中科技大学同济医学院附属同济医院),马敏敏(南京军区南京总医院),李春阳(内蒙古医科大学附属医院),李艺(中山大学孙逸仙纪念医院),梁兵(山东大学齐鲁医院),刘汉兴(武汉大学中南医院),刘巍松(哈尔滨医科大学附属第一医院),刘志蓉(浙江大学医学院附属第二医院),谭戈(重庆医科大学附属第一医院),史明(西京医院),孙庆利(北京大学第三医院),孙晓培(大连医科大学附属第一医院),檀国军(河北医科大学第二医院),唐亚梅(中山大学孙逸仙纪念医院),王刚(上海交通大学医学院附属瑞金医院),王启章(广州医科大学附属深圳沙井医院),王晓蓉(上海交通大学医学院附属新华医院),吴文军(中山市人民医院),肖卫民(东莞市人民医院),熊静(昆明医科大学第二附属医院),许志强(第三军医大学第三附属医院),晏宁(重庆医科大学附属大学城医院),杨红菊(昆明医科大学第一附属医院),姚明(北京协和医院),虞容豪(广州军区广州总医院),袁圆(浙江大学附属第一医院),张琳(上海长征医院),张世洪(四川大学华西医院),张雄(广东省人民医院),赵虹(哈尔滨医科大学附属第四医院),郑金瓴(广西医科大学第一附属医院),朱红灿(郑州大学第一附属医院),庄伟端(汕头大学医学院第一附属医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 本共识由中国放射性脑损伤多学科协作组、中国医师协会神经内科分会脑与脊髓损害专业委员会专家共同讨论,由唐亚梅教授和李艺副教授起草完成

参 考 文 献

- [1] Milano MT, Sharma M, Soltys SG, et al. Radiation-induced edema after single-fraction or multifraction stereotactic radiosurgery for meningioma: a critical review [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 101(2): 344-357. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.03.026.
- [2] 田野,郭志荣,祝梅芳. 中国大陆地区鼻咽癌放疗后放射性脑病的系统评价[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(5): 471-473. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2002.05.015.
- Tian Y, Guo ZR, Zhu MF, et al. Radiation encephalopathy in

- nasopharyngeal carcinoma patients in mainland China: a systematic evaluation[J]. Chin J Oncol, 2002, 24(5): 471-473. DOI: 10.3760/j.issn.0253-3766.2002.05.015.
- [3] Na A, Haghighi N, Drummond KJ. Cerebral radiation necrosis[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2014, 10(1): 11-21. DOI: 10.1111/ajco.12124.
- [4] Deangelis LM. Brain tumors[J]. N Engl J Med, 2001, 344(2): 114-123. DOI:10.1056/NEJM200101113440207.
- [5] Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, et al. Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy-and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment[J]. Radiology, 2000, 217(2): 377-384. DOI: 10.1148/radiology.217.2.r00nv36377.
- [6] Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al. Single-fraction versus multifraction (3 x 9 Gy) stereotactic radiosurgery for large (>2 cm) brain metastases: a comparative analysis of local control and risk of radiation-induced brain necrosis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 95(4): 1142-1148. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.013.
- [7] Minniti G, Scaringi C, Paolini S, et al. Repeated stereotactic radiosurgery for patients with progressive brain metastases [J]. J Neurooncol, 2016, 126(1): 91-97. DOI: 10.1007/s11060-015-1937-4.
- [8] 唐亚梅, 李艺, 张殷殷, 等. 鼻咽癌放疗后放射性脑病及生活质量研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2005, 25(4): 336-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2005.04.011.
- Tang YM, Li Y, Zhang YY, et al. Clinical analysis and study on the life quality of patients with radiation encephalopathy after radiotherapy of nasopharyngeal cancer in Guangdong Province [J]. Chin J Radiol Med Prot, 2005, 25(4): 336-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2005.04.011.
- [9] Coleman CN, Stone HB, Moulder JE, et al. Medicine, Modulation of radiation injury[J]. Science, 2004, 304(5671): 693-694. DOI: 10.1126/science.1095956.
- [10] Lampert PW, Davis RL. Delayed effect of radiation on the human central nervous system, 'early' and 'late' delayed reactions [J]. Neurology, 1964, 14: 912-917. DOI: 10.1212/wnl.14.10.912.
- [11] Martino A, Krainik A, Pasteris C, et al. Neurological imaging of brain damages after radiotherapy and/or chemotherapy [J]. J Neuroradiol, 2014, 41(1): 52-70. DOI: 10.1016/j.neurad.2013.07.005.
- [12] Wang YX, King AD, Zhou H, et al. Evolution of radiation-induced brain injury: MR imaging-based study[J]. Radiology, 2010, 254(1): 210-218. DOI: 10.1148/radiol.09090428.
- [13] CTCAEv4.0. Common terminology criteria for adverse events [EB/OL]. 2011-09-01. http://www.calgb.org/Public/meetings/presentations/2009/summer_group/cra_cont_ed/06a_CTCAE-Setser_062009.pdf.
- [14] Wu X, Gu M, Zhou G, et al. Cognitive and neuropsychiatric impairment in cerebral radionecrosis patients after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. BMC Neurol, 2014, 14: 10. DOI: 10.1186/1471-2377-14-10.
- [15] 李艺, 唐亚梅, 罗东华, 等. 鼻咽癌放疗治疗后继发性癫痫的研究[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(10): 986-988. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2012.10.004.
- Li Y, Tang YM, Luo DH, et al. Epilepsy related to radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Chin J Neuromed, 2012, 11(10): 986-988. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2012.10.004.
- [16] 胡斌, 蔡望青, 容小明, 等. 鼻咽癌放疗后垂体功能减退的临床研究[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(1): 61-64. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2012.01.015.
- Hu B, Cai WQ, Rong XM, et al. Radiation-induced hypopituitarism in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Chin J Neuromed, 2012, 11(1): 61-64. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2012.01.015.
- [17] Velentza L, Tolia M, Christakou C, et al. Addressing the post-irradiation hypothalamic-pituitary endocrine abnormalities of brain tumors in pediatric patients[J]. J BUON, 2017, 22(5): 1240-1245.
- [18] Taku N, Gurnell M, Burnet N, et al. Time dependence of radiation-induced hypothalamic-pituitary axis dysfunction in adults treated for non-pituitary, intracranial neoplasms [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017, 29(1): 34-41. DOI: 10.1016/j.clon.2016.09.012.
- [19] Inskip PD, Veiga L, Brenner AV, et al. Hypothyroidism after radiation therapy for childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study[J]. Radiat Res, 2018, 190(2): 117-132. DOI: 10.1667/RR14888.1.
- [20] Guaraldi F, Karamouzis I, Berardelli R, et al. Secondary adrenal insufficiency: where is it hidden and what does it look like[J]. Front Horm Res, 2016, 46: 159-170. DOI: 10.1159/000443915.
- [21] Asao C, Korogi Y, Kitajima M, et al. Diffusion-weighted imaging of radiation-induced brain injury for differentiation from tumor recurrence[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26(6): 1455-1460.
- [22] Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, et al. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(11): 937-948. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70597-X.
- [23] Wang YL, Chen S, Xiao HF, et al. Differentiation between radiation-induced brain injury and glioma recurrence using 3D pCASL and dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging[J]. Radiother Oncol, 2018, 129(1): 68-74. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.01.009.
- [24] Xie Y, Huang H, Guo J, et al. Relative cerebral blood volume is a potential biomarker in late delayed radiation-induced brain injury [J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47(4): 1112-1118. DOI: 10.1002/jmri.25837.
- [25] Shen Q, Lin F, Rong X, et al. Temporal cerebral microbleeds are associated with radiation necrosis and cognitive dysfunction in patients treated for nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016, 94(5): 1113-1120. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.037.
- [26] Lohmann P, Stoffels G, Ceccon G, et al. Radiation injury vs. recurrent brain metastasis: combining textural feature radiomics analysis and standard parameters may increase (18)F-FET PET accuracy without dynamic scans[J]. Eur Radiol, 2017, 27(7): 2916-2927. DOI: 10.1007/s00330-016-4638-2.
- [27] Lam TC, Wong FC, Leung TW, et al. Clinical outcomes of 174 nasopharyngeal carcinoma patients with radiation-induced temporal lobe necrosis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(1): e57-e65. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.070.

- [28] Field KM, Jordan JT, Wen PY, et al. Bevacizumab and glioblastoma: scientific review, newly reported updates, and ongoing controversies[J]. *Cancer*, 2015, 121(7): 997-1007. DOI: 10.1002/cncr.28935.
- [29] Wong ET, Huberman M, Lu XQ, et al. Bevacizumab reverses cerebral radiation necrosis[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(34):5649-5650. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.1866.
- [30] Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5): 1487-1495. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
- [31] Xu Y, Rong X, Hu W, et al. Bevacizumab monotherapy reduces radiation-induced brain necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients: a randomized controlled trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(5): 1087-1095. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.068.
- [32] Li Y, Huang X, Jiang J, et al. Clinical variables for prediction of the therapeutic effects of bevacizumab monotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients with radiation-induced brain necrosis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(3): 621-629. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.023.
- [33] Brasky TM, White E, Chen CL. Long-term, supplemental, one-carbon metabolism-related vitamin B use in relation to lung cancer risk in the vitamins and lifestyle (VITAL) cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(30): 3440-3448. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7735.
- [34] 何国永, 黄海威, 邓哲治, 等. 鼠神经生长因子对全脑照射大鼠空间认知功能的修复作用 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96 (19): 1530-1534. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.19.015.
He GY, Huang HW, Deng ZZ, et al. Effect of mouse nerve growth factor on cognitive impairment in whole brain irradiation rats [J]. *Natl Med J China*, 2016, 96(19): 1530-1534. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.19.015.
- [35] Wang X, Ying H, Zhou Z, et al. Successful treatment of radiation-induced temporal lobe necrosis with mouse nerve growth factor[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(7): e166-e168. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.7081.
- [36] Wang XS, Ying HM, He XY, et al. Treatment of cerebral radiation necrosis with nerve growth factor: A prospective, randomized, controlled phase II study[J]. *Radiation Oncol*, 2016, 120(1): 69-75. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.04.027.
- [37] Tang Y, Rong X, Hu W, et al. Effect of edaravone on radiation-induced brain necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: a randomized controlled trial[J]. *J Neurooncol*, 2014, 120(2): 441-447. DOI: 10.1007/s11060-014-1573-4.
- [38] Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach [J]. *Undersea Hyperb Med*, 2002, 29(1):4-30.
- [39] Tang Y, Li Y, Luo D, et al. Epilepsy related to radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Epilepsy Res*, 2011, 96 (1-2): 24-28. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2011.04.010.
- [40] Attia A, Page BR, Lesser GJ, et al. Treatment of radiation-induced cognitive decline[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2014, 15(4): 539-550. DOI: 10.1007/s11864-014-0307-3.
- [41] Shaw EG, Rosdhal R, D'Agostino RJ, et al. Phase II study of donepezil in irradiated brain tumor patients: effect on cognitive function, mood, and quality of life[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(9): 1415-1420. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3001.
- [42] Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(10): 1429-1437. DOI: 10.1093/neuonc/not114.
- [43] Tang Y, Luo D, Rong X, et al. Psychological disorders, cognitive dysfunction and quality of life in nasopharyngeal carcinoma patients with radiation-induced brain injury[J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6): e36529. DOI: 10.1371/journal.pone.0036529.
- [44] Manas A, Ciria JP, Fernandez MC, et al. Post hoc analysis of pregabalin vs. non-pregabalin treatment in patients with cancer-related neuropathic pain: better pain relief, sleep and physical health[J]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13(9): 656-663.
- [45] Jiang J, Li Y, Shen Q, et al. Effect of pregabalin on radiotherapy-related neuropathic pain in patients with head and neck cancer: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(2): 135-143. DOI: 10.1200/JCO.18.00896.
- [46] Li Y, Shi X, Rong X, et al. Neurosurgery and prognosis in patients with radiation-induced brain injury after nasopharyngeal carcinoma radiotherapy: a follow-up study[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8: 88. DOI: 10.1186/1748-717X-8-88.
- [47] Wong ST, Loo KT, Yam KY, et al. Results of excision of cerebral radionecrosis: experience in patients treated with radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *J Neurosurg*, 2010, 113 (2): 293-300. DOI: 10.3171/2010.1.JNS091039.
- [48] Alfotih GT, Zheng MG, Cai WQ, et al. Surgical techniques in radiation induced temporal lobe necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2016, 50(3): 172-179. DOI: 10.1016/j.pjnns.2016.02.007.
- [49] Mou YG, Sai K, Wang ZN, et al. Surgical management of radiation-induced temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma: report of 14 cases[J]. *Head Neck*, 2011, 33(10): 1493-1500. DOI: 10.1002/hed.21639.
- [50] Rubin P, Constine LR, Fajardo LF, et al. EORTC late effects working group, overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system[J]. *Radiation Oncol*, 1995, 35(1): 9-10.
- [51] LENT SOMA scales for all anatomic sites[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5): 1049-1091.
- [52] Skevington SM, Lotfy M, O'Connell KA. The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group[J]. *Qual Life Res*, 2004, 13(2): 299-310. DOI: 10.1023/B:QURE.0000018486.91360.00.
- [53] 郝元涛, 方积乾, Power MJ, 等. WHO 生存质量评估简表的等价性评价 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2006, 20 (2): 71-75. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6729.2006.02.001.
Hao YT, Fang JQ, Power MJ, et al. The equivalence of WHOQOL-BREF among 13 culture versions [J]. *Chin Mental Health J*, 2006, 20(2): 71-75. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6729.2006.02.001.

- [54] Padovani L, Andre N, Constone LS, et al. Neurocognitive function after radiotherapy for paediatric brain tumours[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(10): 578-588. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.182.
- [55] 吴奕珊, 陈文芬, 郭灵, 等. 鼻咽癌调强适形放射治疗后颞叶放射性损伤的相关因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(23): 1897-1901.
- Wu YS, Chen WF, Guo L, et al. Risk factors associated with temporal lobe necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma after intensity modulated radiation therapy [J]. Chin J Cancer Prevent Treat, 2014, 21(23): 1897-1901.
- [56] Tian YM, Guan Y, Xiao WW, et al. Long-term survival and late complications in intensity-modulated radiotherapy of locally recurrent T1 to T2 nasopharyngeal carcinoma[J]. Head Neck, 2016, 38(2): 225-231. DOI: 10.1002/hed.23880.
- [57] Lee AW, Kwong DL, Leung SF, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: significance of fractional dose and treatment time[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 53(1): 75-85.
- [58] Smart D. Radiation toxicity in the central nervous system: mechanisms and strategies for injury reduction[J]. Semin Radiat Oncol, 2017, 27(4): 332-339. DOI: 10.1016/j.semradi.2017.04.006.
- [59] Nieder C, Milas L, Ang KK. Tissue tolerance to reirradiation[J]. Semin Radiat Oncol, 2000, 10(3): 200-209.
- [60] Lawrence YR, Li XA, El NI, et al. Radiation dose-volume effects in the brain [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76 (3 Suppl): S20-S27. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.091.
- [61] Mayo C, Yorke E, Merchant TE. Radiation associated brainstem injury [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76 (3 Suppl): S36-S41. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.078.
- [62] Mabbott DJ, Spiegler BJ, Greenberg ML, et al. Serial evaluation of academic and behavioral outcome after treatment with cranial radiation in childhood[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(10): 2256-2263. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.158.
- [63] Lee AW, Ng WT, Hung WM, et al. Major late toxicities after conformal radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma-patient-and treatment-related risk factors [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73(4): 1121-1128. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.023.
- [64] Ruben JD, Dally M, Bailey M, et al. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(2): 499-508. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.002.
- [65] Tang Y, Zhang Y, Guo L, et al. Relationship between individual radiosensitivity and radiation encephalopathy of nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy[J]. Strahlenther Onkol, 2008, 184(10): 510-514. DOI: 10.1007/s00066-008-1898-z.

(收稿日期:2019-02-13)

(本文编辑:王志娟)

中华医学会系列杂志对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计应交待属于前瞻性、回顾性或横断面调查研究;实验设计应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等。主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ 时,应说明对比组之间的差别具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等)应尽可能给出具体的 P 值(如: $P = 0.0238$);当涉及到总体参数(如:总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 置信区间。