

《放射性神经系统疾病诊断标准》的编制说明

邢志伟¹, 徐彦金², 曹永珍², 魏建⁴, 姜恩海¹, 赵欣然¹, 杨宝柱², 江波¹, 张宝库²

中图分类号: R818.04 文献标识码: C 文章编号: 1004-714X(2009)03-0293-02

【摘要】目的 制定放射性神经系统疾病诊断标准, 以便对该疾病进行正确的诊断和治疗。方法 查阅相关文献收集有关病便资料进行分析总结, 并进行相关的动物实验。结果 完成了《放射性神经系统疾病诊断标准》的报批稿, 对放射性神经系统疾病的判定和界定做出明确规范。结论 该标准的判定统一并规范了放射性神经系统疾病的诊断治疗方法及处理程序。

【关键词】放射生; 神经系统疾病; 规范标准

2001年 6月经卫生部放射性疾病诊断标准专业委员会批准, 由中国医学科学院放射医学研究所、天津医科大学总医院和大港油田总医院、辽河油田职工总医院组成标准起草协作组, 协作组有放射医学、肿瘤放疗、辐射剂量和临床检验专业人员共同组成。收集国内外相关文献七十余篇, 专著十种, 内容包括放射性神经系统损伤的发病机理、剂量阈值、临床表现、分度标准和治疗及预防措施等。收集国内放射性脑损伤病例资料 750例, 放射性脊髓炎病例资料 130例, 放射性颅神经损伤病例资料 50余例, 经详细分析和总结, 增加了相关的动物实验, 于 2007年 12月起草了放射性神经系统疾病诊断标准初稿, 在广泛征求意见及放射性疾病专业委员会审查后于 2008年 11月形成报批稿。

1 标准的适用范围

本标准适用于电离辐射事故中局部照射所致的神经系统疾病的诊断和处理; 临床肿瘤患者接受放射治疗所致的神经系统疾病也可参照使用。

2 标准编制的背景与目的

放射性神经系统损伤是头颈部恶性肿瘤、脑血管畸形及胸部肿瘤等放射治疗的主要并发症之一, 偶发于电离辐射事故中, 随着直线加速器、X刀、 γ 刀、光子刀、组织间近距离放疗等放射治疗技术在临床工作中的广泛应用, 以及各种影像检查手段特别是 MR的日益普及, 上述疾病的诊断逐渐增多, 在发病机制、影像学诊断、预防及治疗方面也有了深入的研究, 为了对放射性神经系统疾病进行正确的诊断和处理, 因此制定放射性神经系统疾病诊断标准。

于 2001年 6月放射性脑损伤诊断及处理原则立项, 放射性脊髓损伤及放射性颅神经损伤诊断标准及处理原则同时于 2006年 10月立项, 放射性脑、脊髓、颅神经损伤原拟制定三个独立的标准, 但在临床工作中三者的损伤往往伴随出现, Le^[1]报告鼻咽癌放疗后神经系统并发症 60例中, 其中颞叶坏死 40例, 脑干、脊髓病变 16例, 颅神经和交感神经损伤 4例。为了标准的整体性及可操作性, 因此将三个诊断标准合并为放射性神经系统疾病诊断标准。

3 标准编制的基础与依据

3.1 关于发病率 张秀萍^[2]报告放射性脑损伤在放疗后 2年

内出现率: 接受单程放疗组为 35.29%, 而再程放疗组为 77.77%; Le^[3]报告鼻咽癌放疗后 10年脑损伤的发生率, 其中单次剂量 4.2 Gy组总剂量 50.4 Gy发生率为 18.6%; 单次剂量 3.8 Gy组总剂量 45.6 Gy发生率为 4.8%; 单次剂量 2.5 Gy组总剂量 60 Gy发生率为 4.6%; 田野^[3]报告放射性脑损伤死亡率: 在接受 ≤ 70 Gy剂量照射组为 9.09%; 在接受 74~170 Gy剂量照射组为 46.67%; 说明放射性脑损伤的发生率、死亡率与放疗的总剂量、单次照射剂量相关; 脊髓瘤放疗后 2年放射性脑损伤的发生率为 7.6%, 5年的发生率为 13%。以上文献报告的均为晚迟发期放射性脑损伤的发生率; 脑转移瘤全脑放疗后急性放射性脑损伤的发生率为 33.3%^[4]。

放射性脊髓损伤于 1941年 An^[5]首先描述, 是放射治疗中并发的一种少见而严重的并发症, 其发生率约 0.8%~3.51%。脊髓照射 45~50 Gy 1.8~2.0 Gy/次时, 放射性脊髓损伤发生的危险 $< 5\%$, 随着总剂量和每次分割量的增加以及年龄的减少其发病危险性明显增加。在无模拟机定位或采用前后两野对穿照射食管癌的情况下, 估计放射性脊髓损伤的发病率远高于文献报道。

不同肿瘤的放射治疗其放射性视神经损伤的发病率不同。Van等^[5]总结文献后认为垂体瘤放疗后放射性视神经损伤的发病率为 2.2%; Passons等^[6]随访 131例放疗后的头颈部肿瘤患者, 认为放射性视神经损伤发病率为 13%, 而照射总剂量 60~70 Gy组的发病率为 50%; 视神经的放射损伤与放疗总剂量有关, 且照射总剂量在 50 Gy以下很少发生, 而 60 Gy以上发生率为 40% (单次剂量 ≥ 1.9 Gy)。洪金省^[7]等报道放射性舌下神经损伤的发生率为 10.4%, 潜伏期为 10~84个月 (中位潜伏期 39个月)。

3.2 关于潜伏期 刘雅洁^[8]报告鼻咽癌一程放疗结束到 MR I检查发现放射性脑损伤病变时间为 1.25~12.33 a中位时间 4.67 a二程放疗者距首程为 1.75~9.92 a中位时间 2.16年, 距二程为 0.42~1.83 a中位时间 1.16 a Chong等^[9]报道鼻咽癌放疗治疗后颞叶损伤的潜伏期平均为 5.4 a冯勤付报告的^[10]放射性脊髓损伤的潜伏期 (从放疗结束至出现放射性脊髓损伤症状) 从 1~90个月不等, 中位 20个月。1年内出现放射性脊髓炎 18例占 30.5%, 其中 4例在放疗后 1个月内。完全瘫痪、半瘫与轻瘫者的中位潜伏期分别为 20.15与 22个月, 潜伏期与放射性脊髓炎程度无明显的相关; 放射性视神经损伤常在放疗后 3年内发病, 潘贻^[11]报道视觉诱发电位 (VEP) 潜伏期在放疗后 1年中出现显著延长, 并且随着时间的延长损伤更加明显。

3.3 关于剂量阈值 放射性脑损伤、放射性脊髓损伤、放射性颅神经损伤的累积剂量阈值主要依据 ICRP41号出版物, 通常认为颈、胸段的耐受量分别为 50 Gy及 45 Gy 体积效应的研究认为不同解剖节段的脊髓耐受量无差别。因此我们将放射性脑损

基金项目: 卫生部标准基金 9-2001-053, 9-2006-02, 9-2006-04
作者单位: 1 中国医学科学院放射医学研究所 天津 300192 2 辽河油田第二职工医院; 3 天津医科大学总医院; 4 大港油田总医院

作者简介: 邢志伟 (1964~), 女, 主治医师 主要从事放射医学基础与临床。
通讯作者姜恩海, E-mail: jh1953@yahoo.com.cn

伤、放射性脊髓损伤、放射性颅神经损伤的累积剂量定为 60 Gy^{45 Gy 60 Gy}。脑一次照射或等效一次照射剂量依据病例资料。

视神经损伤与所接受分次剂量的高低显著相关。国外的一组资料显示, 55例接受总剂量 4 500~5 000 Gy放疗的垂体瘤和 5 500 Gy的颅咽管瘤中, 28例分次剂量大于 250 Gy结果其中 5例占 18%显著的视力异常, 而分次剂量低于 250 Gy的则无一例发生放射性视神经损伤, 但近年来, 立体定向放疗技术的发展, 提示单次剂量 ≥ 700 Gy^[12]的放疗即可导致视神经节段性的脱髓鞘改变而发生眼盲。单次剂量 (15~20 Gy) 时视神经损伤明显增加, 因此我们将视神经、颅神经一次照射或等效一次照射剂量定为 ≥ 7 Gy ≥ 15 Gy。

临床肿瘤患者放射治疗所致损伤与分割方式和受照体积有关, 常规分割方式时, 依据受照体积的不同, 其剂量预值也不同; 非常规分割照射时, 照射剂量应用 LQ公式计算。

3.4 关于标准的临床分期 临床分期在文献报道中分为三期: 一般分为急性期、早迟发期、晚迟发期, 但在分期时间上存在差异, 孙世远^[13]报告 45例病人, 男 20例, 女 25例; 年龄 30~65岁; 有 25例行 γ 刀治疗, 其余均于开颅手术后行电子直线加速器放疗, 照射剂量 50~60 Gy。放射脑损伤于 2个月~2a出现, 其中 38例发生在 3~6个月, 临床表现嗜睡、厌食、情绪淡漠、头痛、记忆力下降、眩晕、恶心、呕吐、一侧肢体肌力下降、共济失调加重、遗尿等症状。其中 36例用药 7~15d临床症状明显改善, 继续用药 20~30d症状可完全消失。从发病时间、临床表现及治疗效果判断该组病人大部分属于早迟发期病例。所查文献中晚迟发期病例 305例, 绝大部分发病时间在放疗后 6个月~数年, 因此, 我们认为放射性脑损伤的分期, 即急性期: 常发生于照射后数天至 1个月; 早迟发反应期: 常发生于照射后 1个月至 6个月; 晚迟发反应期常发生于照射 6个月。

3.5 关于影像学诊断 影像学的明显异常与轻微的临床表现不一致是本病的特征。目前 CT/MRI常作为放射性脑损伤的诊断方法。张福正^[14]观察 11例鼻咽癌放疗后放射性脑损伤患者的 CT表现, CT平扫 7例为不规则的低密度区, 其中双侧 3例, 增强扫描 8例表现为边缘增强的囊变区, 其中 3例为双侧。CT有一定的特异性, 但阳性率低。MRI不受颅底线条硬化伪影的影响, 检出额叶底部、双颞叶下回病灶尤其是较小病灶方面明显优于 CT。晚期放射性脑损伤的 MRI的表现有白质的坏死、灰质的病灶、含铁血黄素的沉积、血脑屏障的破坏以及占位效应。然而常规的 CT/MRI能显示的是已无法逆转的放射性脑损伤。

随着各种影像新技术的发展, 特别是功能成像和分子显像技术的出现, 为放射性脑损伤的早期发现和鉴别损伤与复发提供了可能。从理论上讲正电子发射体层摄影 (PET) 和磁共振波谱成像 (MRS) 对早期检测有广阔的前景; 放射性脑损伤与肿瘤残留、复发或转移的鉴别诊断是另一难点, 磁共振扩散加权成像 (DWI)、扩散张量成像 (DTI)、单光子发射计算机断层摄影 (SPECT)、MRS、PET等, 但这些方法的诊断敏感性及特异性无明显差别, 且都有各自缺陷^[15]。

MRS其功能主要是检测脑细胞代谢有关的化合物, 根据这种脑组织代谢变化, 用波谱的形式来显示脑损伤的程度, 确定损伤的病理改变的程度、损伤的面积和范围^[16]。这种早期诊断对放射性脑病的预防及早期治疗都有重要的意义。另外, 通过连续的 MRS分析、追踪观察, 对放疗后的脑组织代谢改变和治疗后进行比较, 可作为疗效的评价。W ebrgh^[17]等发现, 胆碱 (Cho)/肌酸 (Cr) 或 Cho/N-乙酰天门冬氨酸 (NAA) 大于 1.8 时高度提示肿瘤存在。

SPECT和 PET是利用放射性药物试剂行脑成像, ¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖 (FDG) 是最常用的 PET显像剂, 几乎所有的 CRI早期病人均出现损伤区的 ¹⁸F-FDG代谢抑制; 同样, 其在放射性坏死区比肿瘤灶呈现明显的低浓聚, 其鉴别放射性脑坏死与

高恶性胶质瘤的敏感度为 80%~90%, 而对低度或中度恶性肿瘤则灵敏度较差^[18]。而 ¹¹C-甲硫氨酸 (¹¹C-MET), 它的浓聚与细胞膜跨膜转运活性和 BBB损伤有关, 但又并不完全依赖 BBB损伤, 因为在 BBB完整的低级别胶质瘤 MET仍明显浓聚, 故 ¹¹C-MET PET在鉴别低级别恶性胶质瘤复发与放射性坏死方面具有敏感性和准确性^[19]; 也有人认为, ²⁰¹Tl SPECT更适合远期放射性坏死的鉴别诊断^[20]。

3.6 关于诊断及鉴别诊断 放射性神经系统疾病, 必需根据照射史、受照剂量 (有个人剂量档案)、临床表现和颅脑电子计算机体层扫描 (颅脑 CT) 或核磁共振 (MRI) 检查进行综合分析, 排除其他因素所致疾病方能诊断。

放射性脑损伤诊断时需与原颅内外肿瘤的复发、颅内原发第二肿瘤及恶性肿瘤颅内转移等疾病鉴别; 放射性脊髓炎根据放疗史及其 MR表现, 诊断不难。但其 MR表现与急性脊髓炎、多发性硬化、转移瘤等常有相似之处, 须予以鉴别。

放射性视神经损伤诊断时需与球后视神经炎、继发性空蝶鞍综合征、放射所致的蝶鞍旁肿瘤及急性后部缺血性视神经病变进行鉴别。

3.7 关于治疗方法 放射性脑损伤的治疗缺乏特异性的方法, 到目前为止, 尤其是晚迟发期患者还没有一个逆转的办法, 早期患者用大剂量皮质激素治疗可使部分患者获得缓解, 据 Lee等报道皮质激素的有效率达 33%, 神经营养药、血管扩张药、大剂量维生素、活血化瘀中药及高压氧等均有文献报道用来治疗放射性脑损伤, 目前许多文献认为高压氧治疗对于迟发性放射性脑损伤的预防及治疗疗效确切^[21]。沈庆羿等^[22]应用依达拉奉治疗放射性脑损伤取得可喜进展。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, 可行手术治疗。

放射性脊髓病多愈后不良, 晚期放射性脊髓病经积极治疗后致残率、病死率仍高达 32.9%, 当脊髓肿胀波及延髓时存活期不超过 9个月, 故早期诊断极为重要。

参考文献:

- [1] Lee AWM, Foo W, Chappell R, et al. Effect of time dose and fractionation on temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40(1): 35-42.
- [2] 张秀萍, 黄赖机, 李健, 等. 鼻咽癌放射治疗与放射性脑损伤 [J]. 重庆医学, 2002; 31(7): 611-612.
- [3] 田野, 郭志荣等. 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.
- [4] 牟建国, 郑海涛, 张传建. 复方丹参注射液预防急性放射性脑损伤的疗效观察 [J]. 四川肿瘤防治, 2004; 17(3).
- [5] van den Bergh AC, Du laart RP, Hoving MA, et al. Radiation optic neuropathy after external beam radiation therapy for craniopharyngeal [J]. Rad iother Oncol 2003; 68(2): 95-100.
- [6] Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, et al. Radiation optic neuropathy after megavoltage external beam irradiation: analysis of time-dose factors [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30(4): 755-764.
- [7] 洪金省, 潘建基, 张瑜. 放射性舌下神经损伤的影响因素 [J]. 福建医科大学学报, 2005; 39(2): 201-203.
- [8] 刘雅洁, 蔡伟明, 徐国镇. 鼻咽癌放疗后放射性脑损伤分析 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2001; 21(5): 359-360.
- [9] Chong VH, Fan YF, Mukherji SK. Radiation induced temporal lobe changes: CT and MR imaging characteristics [J]. AJR 2000; 175: 431.
- [10] 冯勤付, 扬宗贻, 汪楣, 等. 放射性脊髓炎的潜伏期与预后分析 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2003; 23(2): 104-105.

核或放射紧急情况污染后进入国际贸易的食品中放射性核素的指导水平

刘长安, 周舜元

中图分类号: X591 文献标识码: C 文章编号: 1004-714X(2009)03-0295-03

【摘要】 目的 讨论核或放射紧急情况污染后进入国际贸易的食品中放射性核素的指导水平。方法 对 CAC/GL 5-2006与 CAC/GL 5-1989的技术内容进行比较。结果 CAC/GL 5-2006包括了更多放射性核素的同时, 适用范围已经扩大, 是在恰当的辐射防护水准与未受事故影响国家限制进口任何污染产品的意愿之间作出妥协、折中的产物, 确立的指导水平可作为核或放射紧急情况下的食品通用行动水平。结论 建议在制定已立项的国家标准《食品和饮用水中放射性核素通用行动水平》时, 以及在未来修订 GB 18871-2002时, 应慎重研判采用 CAC/GL 5-2006作为我国食品通用行动水平的必要性和可行性。

【关键词】 核或放射紧急情况; 食品; 放射性核素; 指导水平; 国际贸易

国际食品法典委员会 (Codex Alimentarius Commission 简称 CAC) 是联合国粮农组织 (FAO) 和世界卫生组织 (WHO) 于 1962年共同创建的、以协调各成员国食品法规和技术标准为宗旨的唯一政府间国际机构。CAC制定的标准致力于保护各国消费者的健康安全, 维护国际间公平的食品贸易, 为各国食品标准的制订提供重要的科学参考依据。

切尔诺贝利事故发生后, 为了防止在国际贸易中不必要的干扰, CAC组织制订并于 1989年批准了《核事故污染后进入国际贸易的食品中放射性核素的指导水平》(CAC/GL 5-1989)^[1]。CAC于 2003年启动修订程序, 修订工作组由欧盟和国际原子能机构 (IAEA) 主导, 并得到比利时、芬兰、法国、德国、瑞士、英国和美国等国家的协助。2006年 7月, CAC第二十九届会议审议通过了修正案, 将其更名为《核或放射紧急情况污染后进入国际贸易的食品中放射性核素的指导水平》(CAC/GL 5-2006), 并收入正式的法典标准 (CODEX STAN 193-1995)^[2] 的最近一次修订版中。

1 CAC/GL 5-2006与 CAC/GL 5-1989主要技术内容比较

1.1 适用范围 CAC/GL 5-1989(以下简称原导则) 规定的

作者单位: 中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所, 北京 100088

作者简介: 刘长安 (1968~), 男, 陕西富平人, 硕士, 研究员, 研究方向: 辐射防护法规标准、核辐射应急对策。

指导水平 (GLs) 指定用于核事故后国际贸易中转手的受放射性核素污染的食品, 采用待积有效剂量当量 5 mSv 作为参考剂量水平 (reference level of dose, RLD), 仅适用于核事故后一年期间; 所谓“事故”是指未能控制住放射性核素向环境的释放, 进而可能造成食品的放射性污染。

CAC/GL 5-2006(以下简称现导则) 将适用范围扩展为受核或放射紧急情况 (nuclear or radiological emergency) 污染后用于人类消费和国际贸易的食品, 基于一年内 1 mSv 的干预豁免水平 (intervention exemption level), 用于核或放射的紧急情况一年后或多年期间; 所谓“紧急情况” (emergency) 不再限于核事故, 也包括放射事故和恶意行为。

1.2 适用食品及其分类 考虑到婴儿对许多放射性核素的敏感性较高, 两份导则都将“婴儿食品”区分了出来, 相对于“一般消费用食品”或“除婴儿食品外的其他食品”, 分别为两类食品规定了各自的 GLs。

原导则则将牛奶和婴儿食品归为一类, 而新导则没有提及牛奶。在我国国家标准 GB 18871-2002^[3] 及其等效采用的 IAEA 等国际机构联合发布的国际基本安全标准^[4] 中, 依据原导则给出的“食品通用行动水平”, 还将饮用水归入“牛奶和婴儿食品”类。

应该注意, 两个导则确定的 GLs 都适用于可直接食用的食品和业经稀释或恢复水分后再食用的干燥的或浓缩的食品, 不适用于未经稀释或恢复水分的干燥或浓缩食品。对于消费

[1] 潘曦, 胡伟汉, 高艺, 等. 鼻咽癌放疗后视野与视觉诱发电位的改变 [J]. 2005 24(6): 722-726

[12] 唐启信主编. 临床放射生物学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 127

[13] 孙世远, 张衍, 李增法. 放射性脑损伤诊治体会 [J]. 河南诊断与治疗杂志, 2000 13(4): 239-240

[14] 张福正, 赵于天, 赵涤非, 等. 鼻咽癌放射性脑损伤的 CT和 MRI分析 [J]. 肿瘤研究与临床, 2004 16(6): 419-420

[15] 方向明, 胡晓云. 放射性脑损伤的影像学研究进展 [J]. 国外医学临床放射学分册, 2007 30(1): 16-20

[16] 曾广绥, 罗柏宁. 放射性脑病的发病机理和 MR表现 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2002 11(1): 57

[17] Weybæht P, Sundgren PC, Maly P, et al. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy [J]. AJR 2005 185(6): 1471-1476

[18] Schlommer HP, Bachert P, Henze M, et al. Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy [J]. Neuroradiology 2002 44(3):

216-222

[19] Tsuyuguchi N, Takami T, Sumada J, et al. Method in positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery—imaging with glioma [J]. Ann Nucl Med 2004 18(4): 291-296

[20] Wang WC, Cheng PW, Chan FL, et al. Improved diagnosis of a temporal lobe abscess in a post-irradiated nasopharyngeal carcinoma patient using diffusion-weighted magnetic resonance imaging [J]. Chin Radiol 2002 57(11): 1040-1043

[21] 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

[22] 沈庆羿, 肖颂华, 叶剑虹, 等. 依达拉奉治疗放射性脑病的临床研究 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2007 27(6): 568-569