论著

文章编号:1000-5404(2006)08-0850-04

伽玛刀治疗后脑水肿的临床特征和影响因素

沈光建[1],唐文渊[1],许民辉[2],邹咏文[2],耿明英[2],李飞鹏[2] ([1]重庆医科大学第一附属医院神经外科,重庆,400016;[2]第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经外科,重庆,400042)

提 要:目的 探讨伽玛刀治疗后脑水肿发生的临床特征和影响因素。**方法** 回顾有随访资料经伽玛刀治疗患者365例。通过描述性研究,先确定伽玛刀治疗后脑水肿一些临床特征。然后采用χ^2检验和Logistic回归分析从以下变量中确定脑水肿发生的影响因素:年龄、性别、KPS、靶周水肿情况、90%靶病灶容积的边缘剂量、靶病灶部位、靶病灶的平均直径、靶病灶与正常脑组织的关系。**结果** 伽玛刀治疗后1年内脑水肿总的发生率为22.2%,以胶质瘤、动静脉畸形、海绵状血管瘤和脑膜瘤较为多见,多在治疗后2~4个月发生,近半数有症状。有症状者大多使用20%甘露醇加糖皮质激素比单纯使用甘露醇有更好的治疗反应。与脑水肿发生显著相关的因素为病变部位、病灶平均直径和病灶与正常脑组织的关系。**结论** 脑水肿是伽玛刀治疗后的重要并发症,有其特有的规律,病灶本身的特点是其发生的关键。

关键词:伽玛刀;脑水肿

中图法分类号:R195.4;R742.7;R815 **文献标识码**:A

Clinical characteristics and influential factors for brain edema after gamma knife radiosurgery

SHEN Guang-jian[1], TANG Wen-yuan[1], XU Min-hui[2], ZOU Yong-wen[2], GENG Ming-ying[2], LI Fei-peng[2] ([1]Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, [2]Department of Neurosurgery, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To explore some clinical characteristics and influential factors for brain edema after gamma knife radiosurgery. **Methods** A total of 365 patients with follow-up treated by gamma knife radiosurgery were reviewed. Some clinical characteristics of brain edema after gamma knife radiosurgery were determined by descriptive statistical method. The influential factors were determined by χ^2 test and logistic regression model from the following variables: age, gender, KPS, edema condition around the target, marginal radiative dosage at isocurve surrounding 90% target volume, target location, mean maximal diameter of target and relationship between target and brain tissue. **Results** Brain edema was observed in 81 patients (22.2%) with a more common frequency in the patients of glioma, arteriovenous malformation, cavernous malformation and meningoma. Of the brain edema, the most occurred in 2-4 month after operation and about half patients showed the clinical symptom. The combined therapy of mannitol and glucocorticosteroid was better than mannitol only. χ^2 test and logistic regression model showed target location, mean maximal diameter of target and relationship between target and brain tissue were significant influential factors for brain edema. **Conclusion** Brain edema is an important complication after gamma knife radiosurgery with its specific characteristics. The characteristics of target focus play an important role in the occurrence of brain edema.

Key words: gamma knife radiosurgery; brain edema

立体定向放射外科技术(stereotactic radiosurgery, SRS)是一种结合脑立体定向技术的放射治疗,已广泛用于颅内疾病的治疗。不过,临床实践发现,使用SRS治疗脑部疾病,不少患者产生脑水肿反应,成为了SRS治疗的重要限制因素之一。目前,有关方面的专项临床研究并不多见。为了明确伽玛刀治疗后脑水肿发生的临床特点和相关影响因素,本研究对有随访资料的365病例进行了回顾性调查,旨在了解脑水肿的临床特征和影响因素,进而为深入的研究和防治提供依据。

作者简介:沈光建(1966-),男,贵州省铜仁市人,博士研究生,主治医师,讲师,主要从事立体定向神经外科方面的研究。电话:(023)68757243

收稿日期:2005-09-06;修回日期:2006-02-20

1　资料与方法

1.1　临床资料

1.1.1　病例资料　　1997－2005 年大坪医院伽玛刀中心所治疗的、有随访资料的病例 365 例。男性 206 例,女性 159 例。年龄 13～73 岁,平均 40.7 岁。术前诊断 213 例依据临床和影像检查,152 例依据病理结果,其中胶质瘤 112 例,垂体瘤 56 例,转移瘤 51 例,脑膜瘤 38 例,神经鞘膜瘤 33 例、松果体区肿瘤 19 例,脊索瘤 9 例、动静脉畸形 26 例、海绵状血管瘤 21 例。治疗时 Karnofsky 生活状态评分(KPS)30～100 分,平均 86.5 分。靶病灶最大平均直径(长、宽、高之和/3)0.6～4.4 cm,平均 3.2 cm,其中 4 cm 以上者 10 例。为了避免过多干扰因素,一次治疗多病灶或治疗前后有常规放疗者不包括在本组中。

1.1.2　伽玛刀治疗程序　　在局麻下安装 Lekse11-G 型立体定向框架后,以 1.0 特斯拉磁共振机行 1～3 mm 无层间距或 10% 层间距的薄层定位扫描。用 OUR-XGD 旋转式伽玛刀治疗规划系统进行规划治疗。主要治疗计划参数:等中心数目 1～12 个,等剂量曲线 35%～85%,边缘剂量 8～30 Gy(平均 14.3 Gy),中心剂量 18～60 Gy(平均 28.5 Gy)。

1.1.3　随访　　治疗后每 3～8 个月进行临床和影像随访。随访期 3～49 个月,平均 23.3 个月。

1.2　研究方法

水肿的判定参照 Kalapurakal[1] 的方法定义。先对脑水肿的发生情况进行描述性研究,以确定伽玛刀治疗后脑水肿一些临床特征。然后根据文献报道,拟定以下指标为水肿发生的影响因素,它们是:年龄、性别、KPS、靶周水肿情况、90% 病灶容积的边缘剂量、病灶部位、病灶的平均直径、病灶与正常脑组织的关系。年龄分为≤20 岁,21～59 岁,≥60 岁 3 个阶段;KPS 分为 30～50,50～80,80～100 三级;90% 病灶容积的边缘剂量分为≤15 Gy,>15 Gy 2 个水平;病灶部位分为颅底和脑实质＋凸面;病灶的平均直径分为≤2.5 cm 和>2.5 cm 2 种水平;病灶与正常脑组织关系分以下 3 种情况:①脑内靶组织,靶病灶和正常脑组织交织,包括全部脑胶质瘤和动静脉畸形;②脑内靶组织,靶病灶不包含脑组织,包括全部脑转移瘤和海面状血管瘤,以及 5 例完全突入脑内的脑膜瘤;③脑外靶组织。先采用 χ^2 检验对这些因素进行单因素分析,在此基础上,再对各相关因素进行多因素 Logistic 回归分析,以确定脑水肿发生的相关因素。统计软件为 SPSS 10.0。

2　结果

2.1　脑水肿发生的一般情况

365 例中,影像证实有脑水肿发生者 81 例,占全部病例的 22.2%,其中胶质瘤 41 例(36.6%),动静脉畸形 14 例(53.8%),海绵状血管瘤 7 例(33.3%),脑膜瘤 10 例(26.3%),转移瘤 7 例(13.7%),松果体区肿瘤 1 例(5.3%)。有症状者 37 例(45.6%),主要表现为颅内压增高症状、局部症状及癫痫,其发生分别为:胶质瘤 21 例(51.2%),动静脉畸形 4 例(28.6%),海绵状血管瘤 5 例(55.6%),转移瘤 2 例(28.6%),脑膜瘤 5 例(50%)。所有脑水肿的发生均在治疗后 1 年内,以 2～4 个月为发生高峰。

2.2　脑水肿对治疗的反应

37 例有症状者进行了脱水治疗。14 例给予 20% 的甘露醇,23 例给予 20% 甘露醇＋地塞米松。经 χ^2 检验,20% 甘露醇＋地塞米松的治疗效果明显好于单纯使用 20% 甘露醇($P=0.04$)。对脱水治疗有效的患者,在治疗后数天至 3 个月内症状减轻或消失,MR 上水肿减轻。9 例脱水治疗无效的患者中,5 例行开颅减压,术中 1 例发现有大脑内静脉栓塞(图 1);2 例死于高颅压的直接进展;2 例失访。



图 1　手术镜下见大脑内静脉栓塞

2.3　脑水肿发生的影响因素

单因素分析表明,与脑水肿发生显著相关的因素有:边缘剂量、病变部位、病灶平均直径和病灶与正常脑组织的关系:边缘剂量分>15 Gy、脑实质和凸面病变、病灶的平均直径>2.5 cm、脑内病灶特别是靶病灶和正常脑组织交织者,脑水肿发生的危险度大。多因素 Logistic 回归分析,结果表明:与脑水肿发生显著相关的因素为病变部位、病灶平均直径和病灶与正常脑组织的关系(表 1)。

表 1　伽玛刀治疗后脑水肿影响因素的 Logistic 回归分析

变量	*OR*	95% 的置信区间	*P* 值
边缘剂量	0.679	0.306～1.508	0.342
≤15 Gy			
>15 Gy			
病灶部位	2.455	1.047～5.754	0.039
颅底			
脑实质＋凸面			
病灶的平均直径	2.774	1.210～6.356	0.016
≤2.5 cm			
>2.5 cm			
病灶与正常脑组织关系			0.000
脑内靶病灶,和正常脑组织交织			
脑内靶病灶,不包含脑组织	8.479	3.774～19.133	0.000
脑外靶病灶	8.081	3.105～31.030	0.000

3　讨论

3.1　伽玛刀治疗后脑水肿发生的某些临床特点

从本组结果看,脑水肿是伽玛刀治疗后一个常见的并发症,总的发生率达 22.2%。在各病理类型中,

以胶质瘤、动静脉畸形、海绵状血管瘤和脑膜瘤最为常见，少见者为转移瘤和松果体区肿瘤、垂体瘤、神经鞘膜瘤则无1例发生，这一特点与其他一些学者的观察近似[2-5]，表明伽玛刀治疗后脑水肿的发生与靶灶的病理性质密切相关。对于伽玛刀治疗后脑水肿发生的时程，目前一般认为是在治疗后数月至数年，存在着较大的模糊空间。本组观察发现，所有脑水肿的发生均在治疗后1年内，以2~4个月为发生高峰。

在本组中，放射性脑水肿出现后，仅有不到一半的患者表现出症状。特别有趣的是脑AVM存在着水肿发生率高、症状出现率低的特点，与Lunsford[2]组的结果一致。对于症状性脑水肿的治疗，本组观察发现大多治疗是有效的，只有少数为顽固性。回顾性对照研究表明，单纯使用渗透性脱水药的效果明显不如渗透性脱水药合用糖皮质激素，尤以脑转移瘤最为明显。这与刘宗惠[6]、黄礼明等[7]的观察结果相似。糖皮质激素是较早使用抗脑水肿药物，其主要机制一般认为是促进膜结构的稳定，进而降低血管通透性。对于其作用的具体过程，近些年的研究表明，与其抑制炎性介质的释放有关。渗透性脱水药合用糖皮质激素不仅可利用渗透性脱水药迅速消除业已形成的水肿，而且可以利用糖皮质激素针对脑水肿的成因进行治疗，这可能是其效果较好的原因。由于糖皮质激素的主要作用是稳定血脑屏障，这一结果也提示，血管源性脑水肿可能是放射外科治疗后脑水肿的重要成因。

3.2 伽玛刀治疗后脑水肿发生的影响因素

Voges等[8]报道，放射外科治疗后病灶周围脑组织放射损伤发生的阈剂量为10 Gy；放射损伤的发生率在10 Gy等剂量曲线所覆盖正常脑组织的容积10 ml时为0，>10 ml时为23.7%。表明放射外科后放射损伤的发生：一方面取决于正常脑组织是否承受了阈剂量以上的照射；另一方面也取决于阈剂量以上照射所覆盖正常脑组织的容积。Flickinger等[9]提出12 Gy容积为AVM放射外科后病灶周围出现影像改变的唯一相关因素，其意义也与之相似。在放射外科实践中，为了达到疾病的有效控制，所予边缘剂量大多高于上述正常脑组织对单次小野照射的耐受量，如Ganz[10]报道控制脑膜瘤生长边缘剂量最少需要12 Gy；Flickinger[11]认为AVM完全闭塞所需的边缘剂量为25 Gy。故正常脑组织受阈剂量以上照射容积的大小可能为决定治疗后放射损伤发生的主要因素。而正常脑组织受阈剂量以上照射容积的大小受病灶容积的影响，与之呈指数正相关。这可能是本组脑水肿的发生与病灶平均直径密切相关的重要原因之一。

不少的学者观察到，放射外科治疗后脑水肿的发生存在部位选择性。Chang等[12]分析了194个脑膜瘤的伽玛刀治疗结果，发现在140个病灶的MRI随访中，33个病灶出现瘤周水肿样改变(23.6%)。这些病灶大都位于凸面、矢状窦旁和深陷于大脑镰旁；Kalapurakal等[1]使用直线加速器放射外科或立体定向分次照射方法治疗了43例脑膜瘤患者，发现位于矢状窦旁的病灶脑水肿的发生率显著较高。在本组研究中，涉及了不同病理性质的病灶，结果无论在单因素或多因素分析中都显示，病灶的部位是脑水肿发生的显著影响因素，脑实质和凸面的病灶更易发生脑水肿。导致这一结果的原因目前并不清楚。颅底病灶周围大多比邻的是脑池，与脑组织有间隔，故不易发生脑组织的放射损伤[12]。我们根据术中探查结果，认为除此原因外，还可能与颅底病灶静脉引流广泛、不易受单一静脉闭塞影响有关。

本组研究中，依据与正常脑组织的关系，我们将靶病灶分为3种不同的类型，结果显示脑内靶病灶，特别是和正常脑组织交织者与治疗后脑水肿的发生密切相关。尽管立体定向放射外科的聚焦照射使放射剂量在病灶边缘锐减，但在靶病灶周围很窄的范围也受到高剂量照射。脑内病灶由于其四面邻脑，治疗时正常脑组织受辐照容积最大；对于与正常脑组织交织者，还由于影像上区别界面的困难(如脑胶质瘤)和解剖形态的不规则(如脑AVM)，在现有计划系统条件下，有时很难做到靶区内能完全除外正常脑组织。这样，在治疗计划时一些正常脑组织被作为靶区组织处理，对边缘剂量体积与靶区体积比值的计算偏低，最终造成较多的正常脑组织受累，使放射损伤增加。这可能是本组脑内靶病灶，特别是和正常脑组织交织者与治疗后脑水肿的发生密切相关的重要原因。前述靶病灶不同的病理类型之所以脑水肿的发生率有很大的差别，重要原因之一可能在于不同的病理类型有不同的与正常脑组织的关系。

参考文献：

[1] KALAPURAKAL J A, SILVERMAN C L, AKHTAR N, *et al*. Intracranial meningiomas: factors that influence the development of cerebral edema after stereotactic radiosurgery and radiation therapy[J]. Radiology, 1997, 204(2): 461-465.

[2] LUNSFORD L D, KONDZIOLKA D, BISSONETTE D J, *et al*. Stereotactic radiosurgery of brain vascular malformations[J]. Neurosurg Clin North Am, 1992, 3(1): 79-98.

[3] HALL W A, DJALILIAN H R, SPERDUTO P W, *et al*. Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant gliomas[J]. J Clin Oncol, 1995, 3(7): 1642-1648.

[4] CHANG J H, CHANG J W, CHOI J Y, *et al*. Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(2): 226-230.

[5] LISCAK R, VLADYKA V, SIMONOVA G, *et al*. Gamma knife surgery of brain cavernous hemangiomas[J]. J Neurosurg, 2005, 102(Suppl): 207-213.
[6] 刘宗惠,周东学,于 新,等. 脑转移癌的伽玛刀治疗[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(24): 2089-2091.
[7] 黄礼明,雷 兵,金 晓,等. 脑膜瘤伽玛刀术后顽固性脑水肿的治疗[J]. 浙江大学学报:医学版, 1999, 28(5): 235-236.
[8] VOGES J, TREUER H, STURM V, *et al*. Risk analysis of linear accelerator radiosurgery[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 36(5): 1055-1063.
[9] FLICKINGER J C, KONDZIOLKA D, POLLOCK B E, *et al*. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997, 38(3): 485-490.
[10] GANZ J C, BACKLUND E Q, THORSEN F A. The results of Gamma Knife surgery of meningiomas, related to size of tumor and dose[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 1993, 61(Suppl 1): 23-29.
[11] FLICKINGER J C, POLLOCK B E, KONDZIOLKA D, *et al*. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery[J]. Int J Radiot Oncol Biol Phys, 1996, 36(4): 873-879.
[12] CHANG J H, CHANG J W, CHOI J Y, *et al*. Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(2): 226-230.

(编辑 薛国文)

文章编号:1000-5404(2006)08-0853-01

个案与短篇

儿童急性白血病微小病毒B19感染及临床特征

苏庸春,于 洁,徐西华,张渝美,陈启雄 (重庆医科大学儿童医院血液肿瘤科,重庆 400014)

人类微小病毒B19(human parvovirus B19,HPVB19)能引起骨髓衰竭,主要抑制红细胞系统克隆形成,导致红细胞发育不良,并可引起再障危象和各种溶血性贫血[1]。HPVB19在急性造血停滞和再障患者的检测先后有报道,但在儿童白血病的检测少见报道。本研究对本院99例急性白血病(acute leukemia, AL)患儿进行了HPVB19 IgM检测,并分析了阳性患者的一般临床特征及心肌酶谱特点,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例组:99例,男性64例,女性35例,年龄11个月至15岁。所有患者均采用MIC分型诊断。其中急性淋巴细胞白血病(ALL)67例,急性非淋巴细胞白血病(AML)32例,均在入院后及化疗前抽取血标本。对照组:60例,为同期儿保科体检儿童;男性36例,女性24例,年龄13个月至14岁,临床无白血病相关表现,血象均正常。

1.2 方法

应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测研究对象的静脉血HPVB IgM抗体,诊断试剂盒系德国IBL公司生产全自动酶标检测仪,在波长450 nm处测定吸光度值(D),以$D(450)>2.10$为阳性。应用速率法测定血清心肌酶谱,检测仪器为德国产Keysys全自动生化分析仪,检测指标是谷氨酸草酰乙酸转氨酶(GOT)、乳酸脱氢酶(LDH)、乳酸脱氢酶同工酶(HBD)、磷酸肌酸激酶(CK)及磷酸肌酸激酶激酶(CK-Mb)。

1.3 统计学处理

采用SAS统计软件对阳性率采用χ^2检验,对试验检测数据采用秩和检验。

2 结果

2.1 HPVB19在白血病的感染情况

病例组总阳性率为24.2%(24/99),对照组阳性率为10%(6/60),两组阳性率有显著差异($\chi^2=4.9504$, $P=0.0261$)。急性淋巴细胞白血病中HPVB19的阳性率为23.9%(16/67),急性髓系白血病中HPVB19的阳性率为25%(8/32),统计学结果显示两组无显著性差异($\chi^2=0.0148$, $P=0.9032$)。在急性淋巴细胞白血病中,HPVB19在ALL-L_1、ALL-L_2、ALL-L_3中的阳性率分别是27.5%(11/40)、12.5(3/24)、0(0/3),在ALL-L_1与ALL-L_2之间并无显著差异($\chi^2=1.9749$, $P=0.1599$)。

2.2 HPVB19在不同性别及不同年龄组的感染情况

男性患儿阳性率为28.1%(18/64),女性为17.1%(6/35),男女差异无统计学意义($\chi^2=1.4859$, $P=0.2229$)。≤3岁组感染率为25%(5/20),>3岁组为22.8%(18/79),两组差异无统计学意义($\chi^2=0.0439$, $P=0.8340$)。

2.3 HPVB19阳性患儿临床及实验室检查特点

23例阳性患儿中,ALL-L_1 11例,ALL-L_2 3例,M_1、M_2、M_4各1例,M_5 6例。HPVB19阳性、阴性患儿白细胞、血红蛋白及血小板均值见表1,阳性组与阴性组3项指标均无显著差异($P>0.05$)。两组心肌酶谱检测结果见表2,其中指标GOT及LDH与阴性组有显著差异,其他指标两组并无统计学差异。

(下转856页)

作者简介:苏庸春(1971-),男,四川省渠县人,硕士,讲师,主要从事白血病发病机制方面的研究。电话:(023)63632756-3518, E-mail: yongchun_su@163.com

收稿日期:2005-10-16;修回日期:2006-02-28