

放射性脑损伤的血管损伤机制及贝伐珠单抗临床应用的研究进展

周东晓, 郭俊杰, 谢颖 综述 黄海威 审校
中山大学附属第一医院神经科, 广东 广州 510080

摘要:放射性脑损伤的发生机制尚不明确, 多项研究提示其发生发展可能与放疗后血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的过表达相关, 放疗后血管通透性的改变、血脑屏障的破坏及血管源性脑水肿等变化都与之密切相关, 而作为人源化抗-VEGF 单克隆抗体的贝伐珠单抗 (bevacizumab), 越来越多地被研究者应用于临床, 本文就放疗后与血管损伤相关的多种病理生理改变及贝伐珠单抗的作用机制、临床应用、动物实验和安全性等方面的研究进展进行综述。

关键词:放射性脑损伤; 血管损伤; 贝伐珠单抗

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.02.026

放射性脑损伤是头颈部原发肿瘤、转移瘤及血管畸形等放射治疗后出现的严重并发症之一。依据患者放射治疗后出现的临床表现及发生时间, 可将放射性脑损伤分为急性损伤、早期迟发 (或亚急性) 损伤和晚期迟发损伤。不同阶段放射性脑损伤的临床表现不一, 晚期可出现不可逆的认知和记忆功能损害及其它神经功能障碍^[1]。放射性脑损伤的发生机制仍不明确, 有血管损伤、氧化应激、神经元及神经胶质细胞损伤、自身免疫损伤等多种学说。血管损伤机制中 VEGF 的过表达是目前热门的研究靶点^[2, 3], 基于这一机制, 临床上逐渐出现应用贝伐珠单抗治疗放射性脑损伤的实例^[4, 5]。现就放射性脑损伤的血管损伤机制及贝伐珠单抗临床应用的研究进展作一概述。

1 血管损伤机制

1.1 血管内皮损伤的病理生理学变化

射线能引起血管系统结构和功能的改变, 包括内皮细胞的不典型变和凋亡、细胞间紧密连接完整性的改变、纤维素样物沉积、血管壁的增厚、管径的扩张、血管密度长度的减少及通透性的增加等等, 导致血管损伤、血管周围间隙渗出增多, 进而引起脑缺血和血管源性脑水肿, 晚期可出现血管壁变性坏死甚至瘢痕形成, 又进一步减少到脑局部血流, 最后发展到晚期迟发型脑损伤和白质坏死^[6, 7]。

1.2 内皮细胞的凋亡

在单次大剂量射线所致的放射性脑损伤小鼠模型中, 发现照射后早期血管内皮细胞的数量显著

减少, 并且呈时间和剂量依赖性^[8]。单次全脑的电离辐射, 通过激活酸性鞘磷脂酶 (acid sphingomyelinase, ASM) 的脂质第二信使神经酰胺, 可在 24 小时内造成内皮细胞的凋亡。而在 ASM 表达缺陷的遗传模型的辐射实验中发现了内皮细胞凋亡的减少, 通过抑制 ASM 的活性可以减少辐射造成的内皮细胞凋亡^[6]。除了直接破坏细胞膜完整性, 辐射亦可诱导 DNA 损伤, 通过神经酰胺调控的线粒体和死亡受体通路中的 P-53 依赖的细胞凋亡机制导致内皮细胞死亡^[1]。

1.3 血脑屏障的破坏

内皮细胞的凋亡可导致血脑屏障的破坏, 应用外源性指示剂发现血脑屏障通透性的改变呈现时间-剂量依赖, 通透性长期的增高会导致晚期血脑屏障的损坏^[9]。紧密连接蛋白 ZO-1 蛋白与血脑屏障密切相关, 其表达水平可作为血脑屏障损伤程度的指标, ZO-1 蛋白的表达随照射后时间的延长而减少, 提示 X 线全脑照射可以诱导血脑屏障长期进行性的损伤^[10]。另有研究表明血脑屏障通透性的改变由其金属蛋白酶及其拮抗剂的表达失衡所致, 包括 IV 型胶原的降解、Ang-1、Ang-2 及 VEGF 的异常表达^[11]。

1.4 晚期迟发型脑损伤

急性和亚急性放射性脑损伤是由于放疗后血管扩张、血脑屏障破坏和脑水肿引起的, 其临床症状和分次照射的剂量及照射野相关, 在皮质类固醇等药物的控制下可逐渐缓解, 是可逆的。但晚期迟

收稿日期: 2016-12-14; 修回日期: 2017-02-13

作者简介: 周东晓 (1993-), 男, 在读硕士研究生。

通讯作者: 黄海威, 男, 教授、硕士生导师, 主要从事脑血管疾病、中毒与放射性脑病等方面的研究。E-mail: rensheng20160202@163.com

发损伤往往是逐渐进展不可逆的,其病变特征包括白质脑病、血管损伤和梗塞、毛细血管扩张、脑实质钙化等。而白质脑病的患者可出现步态紊乱、尿失禁、记忆损害和精神状态的异常。晚期迟发损伤的机制还不清楚,但其伴随因素或疾病如糖尿病、高血压、高龄等提示与血管损伤相关^[1]。尽管认为血管损伤是放射性脑损伤的主要因素,但晚期损害的病理生理是多因素的(脱髓鞘作用、微血管变化、神经发生的减少、胶质细胞的增生)^[12]。

1.5 星形胶质细胞对 HIF-1 α 与 VEGF 的表达

在放射性脊髓损伤的小鼠模型实验中,发现白质坏死区的星形胶质细胞表达 VEGF 蛋白与 mRNA,且与血脊髓屏障破坏所致的白蛋白外渗密切相关。应用该模型,研究者在坏死区的星形胶质细胞中发现了缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)与 VEGF 的表达,推测缺氧反应诱导的 VEGF 表达可作为治疗的靶点^[13]。Nonoguchi 等^[14]曾报道 18 例病人的放射性坏死区手术切除后的病理实验,免疫组化分析发现,在坏死灶周围 HIF-1 α 与 VEGF 显著增加,认为活化的星形胶质细胞对 VEGF 的过表达是坏死灶周围血管再生和水肿的主要原因。此外,有实验证明 X 线能诱导体外培养的星形胶质细胞活化,且表达的 VEGF 呈时间及剂量依赖性增高^[15]。

1.6 血管内皮生长因子

VEGF 是一种促血管生长因子,既能促进血管内皮细胞增殖参与血管新生,又能促进血管囊泡—液泡细胞器活动,从而增加血管通透性,并且能磷酸化内皮细胞间的紧密连接,使紧密连接重新排列,造成血管源性水肿,参与到放射性脑损伤的发生与进展中^[16]。在 SD 大鼠的放射性脑损伤实验中,Jin 等^[17]观察到 VEGF 的表达与血脑屏障通透性的改变相关,同样,在大鼠放射性脑损伤模型中,有研究者发现血脑屏障通透性增加与脑皮质内皮屏障抗原的表达减少、VEGF 表达增加有重要关联^[18]。

2 贝伐珠单抗

2.1 贝伐珠单抗的作用机制

贝伐珠单抗是一种重组的人源化单克隆抗体,可以选择性地与 VEGF 结合并阻断其生物活性,抑制 VEGF 与位于内皮细胞上的受体-Flt-1 和 KDR 相结合,通过使 VEGF 失去生物活性减少肿瘤的血管形成,从而抑制了肿瘤的生长,目前广泛应用于转

移性结直肠癌的治疗中。而在放射性脑损伤的血管损伤机制中,VEGF 不仅参与了放射治疗后病态的血管新生,还改变了内皮细胞间的紧密连接,增加血管通透性,破坏了血脑屏障的完整性。放射性脑损伤的传统治疗方案中,脱水联合糖皮质激素等免疫抑制剂,不但治疗效果不佳且伴有严重的不良反应。作为人源化抗-VEGF 单克隆抗体,考虑到贝伐珠单抗能够与 VEGF 结合,防止后者与内皮细胞表面受体结合,减少新生血管形成和血管通透性,保护血脑屏障的完整性,许多研究者都开展了用贝伐珠单抗治疗放射性脑损伤的临床研究^[19]。

2.2 贝伐珠单抗在放射性脑损伤中的临床应用

Yonezawa 等^[20]用贝伐珠单抗治疗 9 例放射性脑损伤的患者,发现在临床和影像上都取得明显的改善,并推测其机制不仅和降低血管通透性相关,还可能与免疫反应及炎症的抑制有关。Boothe 等^[21]评估了 11 例立体定位放射手术治疗脑部转移瘤的病人,认为贝伐珠单抗安全有效,能改善放射性脑损伤患者的神经功能和减少对激素的依赖。在对 24 例使用贝伐珠单抗治疗的放射性脑损伤患者的临床评估中,Sadraei 等^[22]认为临床和影像上都获得了确切的效应,亦有不少病例报告指出,贝伐珠单抗能明显减轻患者的放射性脑坏死和改善临床症状^[23, 24]。治疗剂量方面,有病例报告报道 1 例放射性脑损伤病人在经过 3 个月的贝伐珠单抗治疗后(7.5 mg/kg, 每 2 周 1 次),其神经症状和影像学改变都明显好转,并指出至目前为止使用过贝伐珠单抗治疗的 30 例放射性脑损伤病人中,都得到了较好的临床结果,推荐贝伐珠单抗的剂量和疗程至少是 7.5 mg/kg, 每 3 周 1 次,共 12 周^[4]。在一项综合 16 个研究共 71 份病例的分析中,认为贝伐珠单抗治疗放射性脑坏死有效、可耐受,且在影像学上能看到显著的改善,并指出中位治疗剂量为 7.5 mg/kg, 2 周 1 次,共 4 次^[25]。而在另一项用贝伐珠单抗治疗 14 例放射性脑损伤患者的研究中,则推荐贝伐珠单抗的用量为 5 mg/kg, 3 周 1 次,共 9 周^[26]。

2.3 贝伐珠单抗的动物实验研究

Jiang 等^[27]在不同辐射剂量所致的放射性脑损伤小鼠模型的对照试验中,通过 HE 染色和 MRI 等手段证实抗-VEGF 抗体(贝伐珠单抗和 B20-4.1.1)能有效地减少辐射后大脑的晚发性坏死,实验组中纤维素样血管坏死、毛细血管扩张、神经元

丢失、出血、脑水肿等辐射所致病变的程度明显比对照组要轻。国内也开始有研究人员在大剂量伽玛射线大鼠放射性脑损伤模型中,通过实验组 VEGF 及其受体的表达减少、水肿带的消失等证实贝伐珠单抗可通过拮抗 VEGF 的生物学效应来治疗放射性脑损伤,并且推测贝伐珠单抗是通过阻断 VEGF 与 VEGFR-2 结合的机制来产生效能的^[28]。

2.4 贝伐珠单抗的安全性研究

在一项贝伐珠单抗治疗结直肠癌的荟萃分析中,指出治疗组出现了高血压、蛋白尿、出血、血栓栓塞甚至胃肠道穿孔等不良反应,但发病率都较低,认为贝伐珠单抗有较好的安全性^[29]。放射性脑损伤方面,国内有团队在用贝伐珠单抗治疗 17 例放射性脑损伤确诊患者的研究中仅发现了 3 例轻到中度的副反应,建议贝伐珠单抗可用于常规放疗后出现脑损伤病人的治疗^[30]。国外用贝伐珠单抗治疗 24 例放射性脑损伤的病人中,也仅 1 例出现了 3 级副反应,认为该药安全有效^[22]。尽管如此,现阶段贝伐珠单抗治疗放射性脑损伤的样本量都较小,其在放射性脑损伤中的疗效和安全性仍需要对大规模临床病例的长期观察和随访。

3 总结与展望

综上所述,血管损伤在急性或早期迟发型放射性脑损伤的发生发展中举足轻重,但最终引起放射性脑损伤的机制或因素是多方面的,尤其是晚期迟发型脑损伤,患者出现了不可逆的认知和记忆功能损害及其他神经症状,并不是单纯的血管损伤所能解释的,需要更深入的研究和探讨。而在血管损伤的机制中,VEGF 在放射性脑损伤中血管通透性的改变、血脑屏障的破坏、内皮细胞凋亡等多方面有着不可忽视的作用。作为人源化抗-VEGF 单克隆抗体,尽管贝伐珠单抗对放射性脑损伤的疗效在许多临床研究中得到证实,但普遍是个案报道或者样本量较少,缺乏大规模多中心的随机化研究,探讨贝伐珠单抗具体作用机制的动物实验也十分不足。鉴于 VEGF 在放射性脑损伤的血管损伤机制中的重要作用,贝伐珠单抗无论在应用时机、剂量和疗程、长期疗效、作用机制等各方面都有着可观的探讨意义与研究空间。随着贝伐珠单抗在放射性脑损伤方面基础实验的开展和对该病发生机制的进一步研讨,将有助于为放射性脑损伤的临床治疗提供更多的依据和指导。

参 考 文 献

- [1] Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas [J]. *The Lancet Oncology*, 2008, 9 (5): 453-461.
- [2] Piskunov AK, Nikitin KV, Potapov AA. [Cellular and molecular mechanisms of radiation-induced brain injury: can peripheral markers be detected?] [J]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*, 2015, 79 (1): 90-96.
- [3] Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, et al. Radiation-induced brain injury: A review [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 73.
- [4] Matuschek C, Bolke E, Nawatny J, et al. Bevacizumab as a treatment option for radiation-induced cerebral necrosis [J]. *Strahlenther Onkol*, 2011, 187 (2): 135-139.
- [5] Dashti SR, Spalding A, Kadner RJ, et al. Targeted intraarterial anti-VEGF therapy for medically refractory radiation necrosis in the brain [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2015, 15 (1): 20-25.
- [6] Balentova S, Adamkov M. Molecular, Cellular and Functional Effects of Radiation-Induced Brain Injury: A Review [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (11): 27796-27815.
- [7] 施铭岗,王金环. 高级别胶质瘤综合治疗后放射性脑坏死的研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012 (03): 239-243.
- [8] Pena LA, Fuks Z, Kolesnick RN. Radiation-induced apoptosis of endothelial cells in the murine central nervous system: protection by fibroblast growth factor and sphingomyelinase deficiency [J]. *Cancer Res*, 2000, 60 (2): 321-327.
- [9] Yuan H, Gaber MW, Mccolgan T, et al. Radiation-induced permeability and leukocyte adhesion in the rat blood-brain barrier: modulation with anti-ICAM-1 antibodies [J]. *Brain Res*, 2003, 969 (1-2): 59-69.
- [10] 邓哲治,黄海威,吴萌萌,等. X 线全脑照射对小鼠脑微血管及血脑屏障的影响 [J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14 (5): 454-459.
- [11] Lee WH, Sonntag WE, Mitschelen M, et al. Irradiation induces regionally specific alterations in pro-inflammatory environments in rat brain [J]. *Int J Radiat Biol*, 2010, 86 (2): 132-144.
- [12] Khuntia D. Contemporary Review of the Management of Brain Metastasis with Radiation [J]. *Advances in Neuroscience*, 2015, 2015: 1-13.
- [13] Nordal RA, Nagy A, Pintilie M, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 target genes in central nervous system radiation injury: a role for vascular endothelial growth factor [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10 (10): 3342-3353.
- [14] Nonoguchi N, Miyatake S, Fukumoto M, et al. The distribu-

- tion of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: pathological consideration of their potential roles [J]. J Neurooncol, 2011, 105 (2): 423-431.
- [15] 周桂娟, 黄海威, 吴小红, 等. x 线照射后体外培养星形胶质细胞 VEGF 和 GFAP 表达变化及意义 [J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12 (4): 369-375.
- [16] 马辰莺, 徐晓婷, 周菊英. 血管内皮细胞生长因子对放射性脑损伤作用的研究进展 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2013, 33 (6): 671-675.
- [17] Jin X, Liang B, Chen Z, et al. The dynamic changes of capillary permeability and upregulation of VEGF in rats following radiation-induced brain injury [J]. Microcirculation, 2014, 21 (2): 171-177.
- [18] 陈泊霖, 孙熠, 梁宾, 等. 大鼠放射性脑损伤所致血脑屏障通透性改变与 EBA 及 VEGF 表达的相关性研究 [J]. 天津医药, 2016, 44 (6): 691-694.
- [19] 容小明, 唐亚梅. 贝伐珠单抗治疗放射性脑损伤的临床观察 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2013, 33 (5): 563-565.
- [20] Yonezawa S, Miwa K, Shinoda J, et al. Bevacizumab treatment leads to observable morphological and metabolic changes in brain radiation necrosis [J]. J Neurooncol, 2014, 119 (1): 101-109.
- [21] Boothe D, Young R, Yamada Y, et al. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery [M]. 15. 2013. 1257-1263.
- [22] Sadraei NH, Dahiya S, Chao S T, et al. Treatment of cerebral radiation necrosis with bevacizumab: the Cleveland clinic experience [J]. Am J Clin Oncol, 2015, 38 (3): 304-310.
- [23] Xiang-Pan L, Yuxin C, Xiao-Fei W, et al. Bevacizumab alleviates radiation-induced brain necrosis: A report of four cases [J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11 (2): 485-487.
- [24] Meng X, Zhao R, Shikai W, et al. Efficacy of repeated low-dose bevacizumab treatment with long-dosing interval for radiation-induced brain necrosis: a case report [J]. Cancer Biol Ther, 2017: 0.
- [25] Tye K, Engelhard HH, Slavin KV, et al. An analysis of radiation necrosis of the central nervous system treated with bevacizumab [J]. J Neurooncol, 2014, 117 (2): 321-327.
- [26] Zhuang H, Yuan X, Zheng Y, et al. A study on the evaluation method and recent clinical efficacy of bevacizumab on the treatment of radiation cerebral necrosis [J]. Sci Rep, 2016, 6: 24364.
- [27] Jiang X, Engelbach JA, Yuan L, et al. Anti-VEGF Antibodies Mitigate the Development of Radiation Necrosis in Mouse Brain [J]. Clinical Cancer Research, 2014, 20 (10): 2695-2702.
- [28] 杨森, 张欣杰, 龚飞龙, 等. 贝伐单抗对放射性脑损伤大鼠的治疗作用 [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2016, 21 (4): 173-176.
- [29] Qu C. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis [J]. World Journal of Gastroenterology, 2015, 21 (16): 5072.
- [30] Wang Y, Pan L, Sheng X, et al. Reversal of cerebral radiation necrosis with bevacizumab treatment in 17 Chinese patients [J]. Eur J Med Res, 2012, 17: 25.