

[36] 刘辉, 曹青. 脑卒中后抑郁与社会支持及应对方式的

脑微出血研究近况

史焕昌¹ 综述 毛伯镛² 审校

1. 天津市人民医院神经外科, 天津市 300121

2. 四川大学华西医院神经外科, 四川省成都市 610041

摘要: 随着现代影像技术的进步, 利用磁共振 GRE 序列识别脑微出血是一个有用的生物学指标, 它与脑微小血管病理相关。脑微出血可以出现于脑缺血病人、自发性脑出血病人、脑淀粉样变血管病人群以及健康老年人。本文就脑微出血的流行病学、临床意义、诊断价值以及相关危险因素和对预后的影响等方面研究进展做了简单综述。

关键词: 脑微出血; 脑淀粉样变血管病; 脑卒中

现代 MRI 技术发展不仅对缺血性脑血管病的诊断和治疗起关键作用, 而且对研究脑出血和脑微小血管病变的病理生理和诊断也提供了新的视角和工具。例如核磁 T_2^* 梯度回波成像技术 (gradient-echo magnetic resonance images, GRE) 可敏锐检查出脑组织中毫米级的永磁性血液产物 (包括含铁血红素)。应用此项技术可以发现以前在 CT 或常规 MRI 检查不能发现脑微出血 (cerebral microbleeding, CMB)^[1]。脑微出血是微血管病、动脉硬化和透明脂酸样变性或淀粉样变血管病的结果, 以脑微小血管出血为特征的亚临床病变。脑微出血在核磁 T_2^* 梯度回波成像其表现为直径一般为 2 ~ 5 mm 圆形信号丢失区域^[2]。

影像学上脑微出血需要与脑皮质上软脑膜血管流空现象鉴别, 可以通过血管正常走行以及几种扫描程序相互对照辨别。基底节钙化和铁离子沉积也需要与脑微出血鉴别, 通过信号丢失区的形态、分布情况以及 CT 上的高密度相鉴别。海绵状血管通过其在 T_1 和 T_2 程序的表现以及海绵状血管发病率低而脑微出血比较常见相鉴别。此外, 脑微出血还需要与既往脑外伤鉴别^[1, 2]。

1 脑微出血组织学基础

病理组织学上研究证实 GRE 发现的脑微出血局部含有铁血黄素沉积, 提示有陈旧的微小血管出

血^[2]。在 MRI 的 GRE 序列发现的脑微出血往往比实际病变大这是由于所谓的开花效应 (blooming effect)^[1]。由于沉积在局部巨噬细胞中的铁血黄素会保留数年, 在 MRI 的 GRE 序列可用于评估新鲜的或陈旧的出血^[1]。脑微出血是脑微小血管的出血倾向和血管性认知障碍的生物学标志, 一般无临床症状^[3]。脑微出血发病原因尚不清楚, 在组织学上可以发现所涉及的微小血管存在有中度到重度的透明脂酸样变、也可以是脑淀粉样变物质沉积或者动脉硬化微小血管动脉瘤的破裂^[4, 5]。高血压病、糖尿病、吸烟、使用抗凝药物及抗血小板药物、心脏病、脑淀粉样脑血管病都被考虑为危险因素^[4]。

2 脑微出血的流行病学特点

脑微出血在一部分健康老年人也可被检出。日本一项研究发现 3.1% 健康的老人, 可检出有脑微出血, 多见于深部结构 (如丘脑、基底节、脑干、小脑)^[1]。而澳大利亚一项研究发现无临床症状的老年人脑微出血发生率为 6.4%, 多见于高血压人群, 特别是收缩压增高以及有腔隙性梗死和白质疏松的老年人^[1]。另一项研究发现 129 例高血压病人脑微出血检出率是 56%, 脑微出血更多见于皮质下结构^[1]。

3 脑微出血与脑卒中的关系

收稿日期: 2011-01-05; 修回日期: 2011-03-30

作者简介: 史焕昌 (1962-), 男, 副主任医师, 医学博士, 主要从事神经外科临床工作。

3.1 自发性脑出血

脑微出血在自发脑出血和脑缺血病人中普遍出现,与自发性脑出血关系更密切。有研究发现自发性脑出血病人脑微出血检出率为60%,几乎是健康老年人群的10倍^[1]。脑微出血更可能存在于高血压人群,既往有脑卒中病史的人群,多发腔隙性梗塞的病人和严重脑白质病的病人^[1]。脑微出血不仅是与年龄相关的脑血管脆性改变的生物学标志,也是自发性脑出血危险因素。有人把脑微出血分布情况与自发脑出血类型关系进行分析,分为脑叶出血组、深部出血组。由于脑淀粉样血管病引起的颅内脑出血多数位于脑叶的皮质及皮质下白质,高血压脑出血多见于基底节,丘脑、小脑及脑桥^[6]。脑叶皮质及皮质下出现脑微出血可能提示脑淀粉样血管病,有助于评估病人未来脑叶出血的可能。同样,丘脑和壳核的脑出血可能继发于动脉硬化引起的微小血管破裂,脑深部出现脑微出血可能是高血压脑出血预测因素^[6]。既有皮质及皮质下白质脑微出血,又有脑深部脑微出血可能是高血压病变与脑淀粉样变两种病变共存,这在老年病人中也是多见的^[2,5]。脑微出血的出现可能与人种有关^[7],在亚洲裔自发性脑出血病人发现脑微出血比例是67.5%,明显高于非亚洲裔自发性脑出血病人发现脑微出血的比例是47.1%。研究还发现复发的脑卒中病人出现脑微出血的比例高于首次发病脑卒中病人^[5,7]。

3.2 脑缺血病变

研究表明在脑缺血病人出现脑微出血比例也远远高于健康成年人,首次发病的脑缺血病人出现脑微出血比例是23%,而复发的脑缺血病人出现脑微出血比例是44%,而健康成年人脑微出血检出率仅为5%^[5]。在亚洲裔脑缺血病人发现脑微出血比例是41.5%,而非亚洲裔脑缺血病人发现脑微出血比例是21.5%^[7]。研究还发现腔隙性梗死与脑微出血关系密切,在一项针对亚洲裔脑缺血病人脑缺血亚型研究发现在腔隙性梗死病人出现脑微出血的比例是53.5%;在脑血栓形成病人出现脑微出血的比例是36.0%;在心源性脑栓塞病人出现脑微出血的比例是19.4%;而多发性腔隙性梗死病人出现脑微出血的比例则高达62.2%^[4]。Boulanger^[8]认为多数复发的脑卒中病人首发症状是脑缺血改变。脑缺血病人出现脑微出血改变代表着脑微小血管病变由脑缺血向出血病变转变过程。

脑微出血也反应了脑微小血管脆弱、内皮细胞不稳定。最近研究支持脑缺血病人出现脑微出血是继发脑出血的危险因素^[8,9]。

3.3 脑淀粉样变血管病

脑淀粉样变血管病是老年人脑叶出血的主要原因。一项关于脑淀粉样变血管病研究发现,按照脑淀粉样变血管病的波士顿标准,13个可能(probable)为脑淀粉样变血管病的病人,有11个人有脑微出血影像学表现。而26个可疑(possible)脑淀粉样变血管病的病人,有16个人检出有脑微出血影像学表现。脑淀粉样变血管病人出现的脑微出血常常在皮质下,并且以颞叶和枕叶为主。脑淀粉样变血管病人出现高频率脑微出血与不良预后、复发的脑叶出血及脑淀粉样变血管病相关认知功能障碍密切相关^[1]。

4 脑微出血与脑白质疏松症

Ueno等^[10]认为尽管脑微出血与脑白质疏松症均与脑小血管病变有关,有时两者共存,但它们特点不同。出现脑微出血病理学上代表含铁血黄素沉积,与脑小血管的出血性倾向有关。而脑白质疏松症意味着神经细胞的丢失,脱髓鞘改变和胶质增生,脑白质疏松症是缺血性脑血管病危险因素。当出现脑微出血而无或只有轻度脑白质疏松症预示自发脑出血可能,当脑白质疏松症逐渐加重而无脑微出血更有可能发生脑缺血改变^[10-12]。甚至当脑微出血与进展的脑白质疏松症共同出现时,发生脑缺血改变可能性更大^[11]。

5 脑微出血与抗凝药物及抗血小板药物

抗血小板药物,特别是阿司匹林,被广泛用于预防缺血性脑血管病和心血管疾病。而自发性脑出血是其不常见的但是致命的并发症。使用抗血小板药物前需要认真权衡利弊。在核磁成像GRE序列检出脑微出血表现被认为是脑血管出血倾向的生物学标志,它增加了未来发生脑出血的可能。Gregoire^[13]发现发生自发脑出血的抗血小板药物使用者比未发生自发脑出血的抗血小板药物使用者,脑微出血的检出数量明显增多。因使用抗血小板药物而发生脑出血病人中,脑叶的脑微出血占多数,提示脑叶脑微出血与抗血小板药物关系比深部脑微出血密切,因此推断脑淀粉样变脑血管病(CAA)是抗血小板药物相关脑出血的危险因素。临床和影像学上可疑脑淀粉样变脑血管病的老年病人应慎用抗血小板药物,充分权衡出血的危害和

使用抗血小板药物益处。因此,在未来的抗血小板药物实验中通过 GRE 检测脑微出血是必要的步骤。是否在检出脑微出血的脑缺血病人继续使用抗血小板药物仍有不同看法, Tomofumi 等^[5]认为既往患过自发脑出血或脑缺血病人出现脑微出血比例增高,并与老龄化、高血压、脑白质疏松一起成为再次出血的危险因素,但是正常使用抗血小板药物不会增加病人脑微出血的检出率。因此,脑缺血发生或心脏疾病发生风险较高的病人可以继续使用常规剂量抗血小板药物。

自发的脑出血常见于脑缺血并正在使用抗凝药物的老年病人,自发性脑出血是使用抗凝药物病人最可怕并发症。在已经有脑微出血病人,抗凝药物增加自发性脑出血发生比例,应该考虑将脑微出血作为抗凝药物使用的相对禁忌症^[1,14]。脑微出血是脑淀粉样变血管病人出现抗凝药物相关脑出血的独立危险因素^[10,14]。使用抗凝药物的脑缺血病人出现脑微出血需要严格控制血压^[10]。在亚洲病人出现抗凝药物相关脑出血比例较高,提示不同族群依靠脑微出血多少预测是否出现抗凝药物相关脑出血结果可能会有差异^[14]。目前缺乏抗凝药物相关脑出血与脑微出血关系的多中心的前瞻性对照的研究,可能使临床工作者对于发生了脑微出血又需要抗凝治疗病人不得不回避这一有效的抗凝药物。因此,有必要开展此类研究^[10,14,15]。

6 小结

脑微出血发生与年龄增长相关,是脑微小血管的出血倾向和血管性认知障碍的生物学标志。在不同人群中脑微出血的发生率不同,最低的是健康老年人群,中间的是缺血性脑血管病人,最高的是自发性脑出血人群^[1]。

脑叶出血病人伴有脑叶的脑微出血符合“可能性”脑淀粉样变血管病诊断,此类人群脑微出血的数量是预测脑叶出血发生以及认知功能的受损害重要因素。考虑到会增加自发性脑出血的风险,对已经发生脑微出血的患者尽可能避免使用抗凝药物。而抗血小板药物使用前需要认真权衡利弊^[1]。

参 考 文 献

- [1] Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral Microhemorrhage. *Stroke*, 2006, 37: 550-555.
- [2] Tsushima Y, Aoki J, Endo K. Brain Microhemorrhages Detected on T2*-Weighted Gradient-Echo MR Images. *Am J Neuroradiol*, 2003, 24: 88-96.
- [3] Nandigam RN, Viswanathan A, Delgado P, et al. MR Imaging Detection of Cerebral Microbleeds: Effect of Susceptibility-Weighted Imaging, Section Thickness, and Field Strength. *Am J Neuroradiol*, 2009, 30(2): 338-343.
- [4] Jeong SW, Jung KH, Chu K, et al. Clinical and Radiologic Differences Between Primary Intracerebral Hemorrhage with and Without Microbleeds on Gradient-Echo Magnetic Resonance Images. *Arch Neurol*, 2004, 61: 905-909.
- [5] Nishikawa T, Ueba T, Kajiwara M, et al. Cerebral microbleeds in patients with Intracerebral Hemorrhage are associated with previous cerebrovascular diseases and white matter hyperintensity, but not with regular use of antiplatelet agents. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2009, 49: 333-339.
- [6] Sueda Y, Naka H, Ohtsuki T. Positional Relationship between Recurrent Intracerebral Hemorrhage/Lacunar Infarction and Previously Detected Microbleeds. *AJNR*, 2010, 1498-1503.
- [7] Cordonnier C, Ai-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*, 2007, 13: 1988-2003.
- [8] Boulanger JM, Coutts SB, Eliasziw M, et al. Cerebral Microhemorrhages Predict New Disabling or Fatal Strokes in Patients With Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 2006, 37: 911-914.
- [9] Fan YH, Zhang L, Lam WWM, et al. Cerebral Microbleeds as a Risk Factor for Subsequent Intracerebral Hemorrhages among Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 2003, 34: 2459-2462.
- [10] Ueno H, Naka H, Ohshita T, et al. Association between Cerebral Microbleeds on T2*-Weighted MR Images and Recurrent Hemorrhagic Stroke in Patients Treated with Warfarin following Ischemic Stroke. *Am J Neuroradiol*, 2008, 29: 1483-1486.
- [11] Naka H, Nomura E, Takahashi T, et al. Combinations of the Presence or Absence of Cerebral Microbleeds and Advanced White Matter Hyperintensity as Predictors of Subsequent Stroke Types. *Am J Neuroradiol*, 2006, 27: 830-835.
- [12] Kraut MA, Beason-Held LL, Elkins WD, et al. The impact of magnetic resonance imaging-detected white matter hyperintensities on longitudinal changes in regional cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28: 190-197.
- [13] Gregoire SM, J? ger HR, Yousry TA, et al. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based, case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81: 679-684.
- [14] Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, et al. Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemor-

rhage: A Systematic Review of Published and Unpublished Studies. Stroke, 2010, 41: 1222-1228.

thrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds. J Neurol, 2008, 255(11): 1679-1686.

[15] SooYO, Yang SR, Lam WW, et al. Risk vs benefit of anti-

微小 RNA 与缺血性脑血管病

邓锦凤, 胡中扬 综述 侯德仁 审校

中南大学湘雅三医院神经内科, 湖南省长沙市 410013

摘要:微小 RNA (miRNA) 是一类小的非编码 RNA 分子, 主要在转录后水平调控基因表达, miRNA 在中枢神经系统中含量丰富, 参与了神经系统的生长发育和生理功能的调控, 参与了脑血管病的发生发展, 并可通过调节突触可塑性等方式参与缺血后的功能康复。

关键词:微小 RNA; 神经系统; 脑缺血; 脑缺血耐受; 突触可塑性

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类进化上高度保守的非编码单链小分子 RNA, 由 19 ~ 23 个核苷酸组成, 大部分是由基因的内含子部位产生, 成熟 miRNA 通过与靶 mRNA 分子互补结合诱导靶其降解或/和翻译抑制, 从而调控基因表达^[1]。在中枢神经系统中 miRNA 含量丰富, 不仅广泛参与调节神经系统的生长发育, 而且也与一些神经系统重大疾病的发生发展相关, 如缺血性脑血管病、神经退行性疾病、神经系统肿瘤等。目前 miRNA 与脑血管疾病的相关性研究刚刚起步, 本文就近年来 miRNA 在中枢神经系统的表达及其在缺血性脑血管病中的相关研究进展作一个详细综述。

1 miRNA 在中枢神经系统中表达的特点

目前, 已在哺乳动物的脑组织中发现了大量 miRNA 的存在, 据统计, 大约有 20% ~ 40% 的 miRNA 与脑组织的发育调控有关。miRNA 在中枢神经系统中的表达具有组织特异性、时相性、区域和细胞类型特异性。

miRNA 的表达具有组织特异性。研究表明组织特异性的 miRNA 有助于建立和维持不同细胞类型的蛋白表达谱。Sempere 等^[2]在人类和小鼠的正在分化的神经细胞中发现了 7 个脑组织特异性

miRNA, 即 miR-9、miR-124a、miR-124b、miR-135、miR-153、miR-183 和 miR-219。在心脏中以 miR-1、let-7、miR-126、miR-133、miR-26、miR-23 和 miR-30c 为主^[3]。Mishima 等^[4]研究发现脑组织特异性的 miR-124 在小鼠的中枢神经系统中的表达水平高于其他组织 100 余倍, 而肌肉特异性的 miR-1 在小鼠的中枢神经系统中的表达水平比心肌和骨骼肌低 100 ~ 1000 倍。这提示了 miRNA 在不同的组织中有着不同的表达水平。

miRNA 的表达具有时相性, Krichevsky 等^[5]在研究小鼠的皮质发育时发现, 从胚胎的第 12 天至第 21 天, miR-131 的表达水平平均增加了 4 倍以上, 随后表达下降, 同时 miR-124a、miR-128 等也会随着皮质的发育而发生相应的变化。

此外, 一些 miRNA 的表达具有区域和细胞类型特异性。例如 miR-92b、miR-146b、let-7g、miR-551b、miR-330* 和 miR-384 在大鼠海马的表达水平明显高于大脑皮质^[6]。在成年小鼠的脊髓、小脑、延髓、脑桥、下丘脑、海马、新皮质、嗅球、眼、垂体中, 44 个 miRNA 的表达增加了 3 倍多^[7]。在大鼠杏仁核、小脑、海马、下丘脑及黑质的 miRNA 基因芯片分析表明 48 个 miRNA 在两个或更多的脑

基金项目: 湖南省科技厅项目(2010SK3110)

收稿日期: 2010-12-07; 修回日期: 2011-03-16

作者简介: 邓锦凤(1986-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向为脑血管疾病和老年痴呆。

通讯作者: 侯德仁(1966-), 男, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 从事脑血管疾病和老年痴呆的研究。E-mail: hou0718@xy3yy.com。