

ment of cerebral blood flow obtained with perfusion CT and positron emission tomography in symptomatic stenotic carotid disease. *Far Radiol*, 2006, 16(10): 2220-2228.

- [22] Trojanowska A, Drop A, Jargiello T, et al. Changes in cerebral hemodynamics after carotid stenting: evaluation with CT perfusion studies. *J Neuroradiol*, 2006, 33(3): 169-174.

- [23] Maruya J, Yamamoto K, Ozawa T, et al. Simultaneous multi-section perfusion CT and CT angiography for the assessment of acute ischemic stroke. *Acta Neurochir*, 2005, 147(4): 383-392.

- [24] Ledezma CJ, Wintermark M. Multi-modal CT in stroke imaging: new concepts. *Radiol Clin North Am*, 2009, 47(1): 109-116.

烟雾病的发病机制及临床特征研究

方崇涛 综述 汪凯 校审

安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽省合肥市 230022

摘要:烟雾病是引起儿童和成人脑卒中的一个重要原因,目前其病因及发病机制尚未明确,在临床表现上,除以脑缺血或脑出血起病外,部分患者早期也可无任何症状或表现为头痛、晕厥、精神障碍等不典型症状,本文从组织病理、细胞、分子及基因水平阐明烟雾病的发病机制,并对其临床特征进行综述。

关键词:烟雾病;病因;细胞因子;内皮祖细胞;认知功能

烟雾病(moyamoya disease, MMD)又称脑底异常血管网病,是一种少见的慢性脑血管闭塞性疾病,主要以双侧颈内动脉末端和(或)大脑前、大脑中动脉起始部管腔进行性狭窄或闭塞,并伴有颅底软脑膜、穿通动脉代偿性扩张,形成密集的吻合血管网为特征。该病首先在日本报道,如今,在世界范围内均有发病,以亚洲国家和黄种人的发病率最高,尤以日本为首,欧美地区和白种人的发病率则较低。

1 基本病理改变

大量有关烟雾病患者病变血管的病理学研究显示,其基本病理改变为:动脉内膜明显增厚,纤维细胞肥厚,平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMCs)增生,内弹力层高度屈曲、分层、断裂,可伴有沉积物;动脉中膜萎缩变薄,SMCs减少;动脉外膜改变不明显。动脉管壁内通常没有动脉粥样化斑块或炎症改变^[1,2]。有研究发现,动脉中膜变薄可能与caspase-3诱导的细胞凋亡有关^[2]。

随着动脉狭窄的进展,为缓解局部缺血,逐渐

形成了大量新生异常血管(即烟雾样血管)。该血管多为扩张的穿通血管,其病理有多种改变,包括管壁薄弱,壁内纤维蛋白沉积,弹性膜断裂,中膜变薄,微动脉瘤形成等,这一形态学改变使其易破裂,引发颅内出血^[1]。

2 病因及发病机制

为何会出现上述病理改变,其又是如何发生、发展的,考虑可能与以下几方面有关。

2.1 遗传因素

流行病学显示,烟雾病患者的分布有明显区域性和种族性差异,约12.1%的日本烟雾病患者有家族史^[3]。另外,烟雾病发病还与一定的HLA表型及等位基因相关,部分患者可合并某些先天性疾病。以上均提示,遗传因素在其发病过程中可能起到重要的作用,尤其是在家族性烟雾病患者中。

目前,已发现多个与烟雾病相关的不同染色体区域:3p24、2-26、6q25、8q23、17q25。最近,Mineharu等^[4]还发现,家族性烟雾病的遗传方式为伴有不完全外显率的常染色体显性遗传,其主要基

基金项目:国家自然科学基金(30870766)

收稿日期:2010-11-01;修回日期:2011-01-24

作者简介:方崇涛(1985-),男,在读硕士研究生,主要从事脑血管病和神经心理学方面的研究。

通讯作者:汪凯,男,主任医师,教授,博士生导师。

因位点可能存在于染色体 17q25.3 上。上述相关基因区域的发现对揭示烟雾病的发病机制,及以后的靶向基因治疗和干预有重要意义。

2.2 环境因素

除遗传因素外,有证据提示环境因素在烟雾病的发生发展过程中也起到重要的作用^[5]。Masuda 等^[6]曾发现,烟雾病患者颅内动脉主干中内膜增生的主要成分为 SMCs,同时伴有巨噬细胞及 T 淋巴细胞浸润,且上述细胞绝大多数位于内膜浅层。由此提出炎症反应可能对 SMCs 的增殖有诱导作用,从而促进血管闭塞的形成。之后,又有人报道,病毒或细菌感染、炎症引起的过量前列腺素 (prostaglandin, PG) 堆积及可溶性黏附分子^[7]也可能参与烟雾病的发生。

2.3 血管 SMCs 的增殖和迁移及新血管的发生

目前认为,烟雾病患者中病变血管的内膜增厚和烟雾样血管的形成机制与 SMCs 增生和迁移及内皮祖细胞的参与有关^[6],此过程涉及多种相关的细胞因子,受体,酶等生物活性物质。

2.3.1 碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) bFGF 可促进血管内皮细胞和 SMCs 的有丝分裂并增强其分化,参与新生血管的形成,同时,又是一种趋化因子。有研究发现,烟雾病患者的脑脊液中, bFGF 含量升高,尤其在间接血管重建术后新血管形成的患者中更为明显。还发现烟雾病患者的血管内皮细胞中 bFGF 染色呈阳性,内皮细胞及血管中膜的 SMCs 中碎片 DNA 呈阳性,从而提示中膜的 SMCs 存在活跃的凋亡过程,而内膜无次现象,这可能与膜内出现的 bFGF 抑制了 SMCs 的凋亡有关^[7]。

2.3.2 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGF 可刺激血管内皮细胞增生,促进血管发生和血管通透性增加。已有实验证实缺氧能导致细胞 VEGF mRNA 的表达增强,VEGF 的释放,从而参与脑血管的发生,此过程同时有缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor)-1 α 的参与。

有人研究了烟雾病患者硬脑膜中 VEGF 的表达情况^[8],发现患者的硬脑膜细胞数目及 VEGF 的表达均高于对照组。Kang 等^[9]对烟雾病患者血浆分析发现,血浆中 VEGF 含量也升高,从而考虑 VEGF 可能参与了血管内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 的招募和侧枝循环的形成过程。然而,也有研究显示,在烟雾病患者的病变血管中虽

有缺氧诱导因子-1 α 含量的升高,但却并未检测到 VEGF 的存在^[10],血浆中升高的 VEGF 也与循环 EPCs 的含量呈负相关^[11]。因此,VEGF 在烟雾病的发生过程中究竟有何作用仍需进一步探索。

2.3.3 血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) PDGF 是一种能促使成纤维细胞及血管 SMCs 有丝分裂和趋化作用的细胞因子,可由内皮细胞、SMCs 等多种细胞合成。Yamamoto 等^[12]研究了多种因子对烟雾病患者动脉 SMCs 的趋化和增殖的作用,发现 PDGF 的两种二聚体 PDGF-AA 和 PDGF-BB 及肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 均可刺激烟雾病组 SMCs 的迁移,但不刺激 DNA 的合成。而 IL-1 β 则抑制烟雾病组 SMCs 的迁移,这种抑制作用可能与 IL-1 β 诱导产生的一氧化氮 (NO) 有关。上述 PDGF 和 IL-1 β 对 SMCs 作用的差别可能参与了烟雾病内膜增厚的形成机制。

2.3.4 转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β) TGF- β 是一类多肽生长因子,其中以 TGF- β 1 最具代表性,有抗炎、趋化、促进血管生成等多种生物活性。Hojo 等^[13]发现,烟雾病患者颞浅动脉 SMCs 中 TGF- β 1 的表达及血清中 TGF- β 1 水平均显著高于动脉硬化及健康志愿者,而动脉硬化与正常对照组相比,两者无显著差异。提示 TGF- β 1 可能参与了烟雾病血管内膜增生及新生血管的形成。此外, TGF- β 1 还可促进弹性蛋白的合成,进而间接参与内膜增厚的过程。

2.3.5 肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) HGF 为一种强烈的血管生成诱导剂,有刺激内皮细胞生长和血管 SMCs 迁移等多种作用。在人大动脉的内皮细胞和血管 SMCs 中可检测到 HGF mRNA 和 c-Met mRNA,缺血可使 HGF mRNA 和 c-Met mRNA 表达上调。

Nanba 等^[14]发现,烟雾病患者的颈动脉末端血管中膜和增厚的内膜中, HGF 及受体 c-Met 的表达增加,并且脑脊液中含量也显著升高。由此提示, HGF 可能是一种与烟雾病发生有关的重要蛋白,其中血管 SMCs 中 HGF 表达的增强,可能参与了促使血管内膜增厚及 SMCs 向内膜迁移的过程^[12],另外,这种血管源性蛋白在间接血管重建术后的侧枝循环的形成中也起一定作用。

2.3.6 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 有新研究发现^[15],烟雾病患者血浆中基质

金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的表达较健康对照组明显升高。MMP 为水解细胞外基质的蛋白裂解酶,可降解细胞外基质的各种成分,从而引起血管结构的不稳定,导致破裂出血。另外,MMP 在组织的重塑(如血管发生)中也起到重要作用。因此,该研究中烟雾病患者血浆 MMP-9 表达的增加在一定程度上可能参与了病理血管的发生过程,和/或引起血管结构的不稳定,导致出血的发生^[15]。

Kang 等^[9]研究了烟雾病患者血浆中基质金属蛋白酶(MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-12)、金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP-1、TIMP-2)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、抵抗素、白细胞介素(IL-1 β 、IL-6、IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、VEGF、PDGF-BB 及 bFGF 的表达情况,结果发现烟雾病患者中 MMP-9、MCP-1、IL-1 β 、VEGF 和 PDGF-BB 的血浆浓度明显高于健康对照组,而 MMP-3、TIMP-1 和 TIMP-2 的血浆浓度较低。以上多种因子的特征性的表达及 MMP 和 TIMP 之间的平衡被破坏,均可能与烟雾病的发生相关。

2.3.7 内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs) 以往认为成人新血管系统的发生仅是通过在原有血管的基础上芽生出新血管这一过程实现的。然而,近来研究发现,出生后的新血管系统的发生也可以通过 EPCs 的募集,分化为成熟的内皮细胞^[16],或通过 EPCs 旁分泌效应来刺激成熟的内皮细胞增殖和发芽来实现^[17]。

Rafat 等^[11]研究了烟雾病患者、动脉粥样硬化患者及正常个体的外周血中循环内皮祖细胞(cEPCs)和血浆中 VEGF 及粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)浓度的变化,发现烟雾病患者外周血中 cEPCs 含量较另外 2 组明显升高,而血浆 VEGF 和 GM-CSF 的浓度在烟雾病患者和动脉粥样硬化患者中无明显差异,但均高于健康对照组。这一结果表明,cEPCs 可能在烟雾病患者动脉的形成和血管的发生中起重要作用,同时暗示 VEGF 和 GM-CSF 可能不是刺激 PECs 动员的关键因子。近来,又有报道指出,在儿童烟雾病患者中,cEPCs 表现为含量降低和功能缺陷,这可能与儿童烟雾病患者侧枝血管尚未建立完全有关,进一步提示 cEPCs 可能参与了烟雾病的血管形成过程^[18]。设想如能通过控制 EPCs 的行为进行直接或间接血管重建术治疗烟雾病,必将有更好的疗效^[6]。

3 临床表现

烟雾病有 10~14 岁和 40 岁左右两个发病高峰。其临床主要表现为缺血型和出血型 2 组症状,且缺乏特异性。

儿童烟雾病患者以缺血型为主^[19],多表现为反复发作的 TIA 和缺血性卒,出血较少见,这可能与病变早期,颅底主干动脉狭窄或闭塞,而有效代偿的血管尚未形成有关。

成人烟雾病患者则以出血型为主^[19],特别是女性患者。脑出血最常见的部位为基底节区和脑室系统,其次为蛛网膜下腔和丘脑。出血原因可能有以下几点:一是 Willis 环中的囊性动脉瘤破裂,多发生在基底动脉分叉处,或基底动脉和小脑上动脉连接处,这是由 Willis 环的代偿地位及该部位的血流动力学压力改变所决定的。二是异常增生的烟雾样血管破裂,多发生于基底节、丘脑、或脑室周围区域,该烟雾样血管有特殊的病理学改变^[1],加之局部血流动力学变化,很容易破裂出血。三是其他异常扩张的侧枝血管的破裂出血,如脉络膜前动脉破裂出血,脑表面扩张的侧枝动脉破裂出血^[20]等。

值得注意的是,有时临床表现不典型,如晕厥、癫痫、头痛、不自主运动等。部分烟雾病患者可直接以认知功能异常为主要症状,如短期记忆障碍、易怒、焦虑等,临床常被误诊为精神障碍,如精神分裂症、抑郁症或人格障碍等^[21],应注意鉴别。

目前,对于烟雾病患者的认知功能损害情况研究较少,尤其是成人。儿童患者以智力损害为主,如病情长期进展可出现智力发育迟滞。成人患者也有认知功能损害,但没有儿童患者严重。Karzmark 等^[22]研究了 36 名未经手术干预的成人烟雾病患者,发现认知损害主要表现为执行功能受损,智力和记忆多无明显影响。来自 Festa 等^[23]的报道提示,成人烟雾病患者可有较宽泛的神经认知功能损害,其中在加工速度、语义记忆、语言流畅性及执行功能方面受损明显,部分病人还可有抑郁症状。

另外,要强调的是,虽然烟雾病为少见病,发病率低,但却是一种进展性疾病,如未及时诊治,亦可导致严重后果^[24]。过去认为烟雾病的病情进展主要发生于儿童患者,而现在的研究认为^[25],成人烟雾病患者的进展率要比以往高得多,女性患者可能比男性患者更易发生。无论是大脑前还是大脑

后循环,有症状还是无症状^[26],单侧^[27]还是双侧病变的烟雾病患者均可出现病情进展。因此,为防止病情的进一步发展,即使是无症状或单侧烟雾病患者,认真随访也是很有必要的。

4 小结

总之,烟雾病是导致脑卒中的一个重要因素,长期发展可有神经、精神或认知功能损害。病因及发病机制的研究对本病的诊断和治疗有非常重要意义,其中基因和内皮祖细胞的研究有很好的前景。此外,目前对于该病的认知功能损害及无症状烟雾病的病情发展与转归的研究较少,今后仍需继续探索。

参 考 文 献

- [1] Yamashita M, Oka K, Tanaka K. Histopathology of the brain vascular network in moyamoya disease. *Stroke*, 1983, 14(1): 50-58.
- [2] Takagi Y, Kikuta K, Sadamasa N, et al. Caspase-3-dependent apoptosis in middle cerebral arteries in patients with moyamoya disease. *Neurosurgery*, 2006, 59(4): 894-900.
- [3] Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, et al. Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in japan: Findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke*, 2008, 39(1): 42-47.
- [4] Mineharu Y, Liu W, Inoue K, et al. Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3. *Neurology*, 2008, 70(24 Pt 2): 2357-2363.
- [5] Hashikata H, Liu W, Mineharu Y, et al. Current knowledge on the genetic factors involved in moyamoya disease. *Brain Nerve*, 2008, 60(11): 1261-1269.
- [6] Masuda J, Ogate J, Yutani C. Smooth muscle cell proliferation and localization of macrophages and T cell in the occlusive intracranial major arteries in moyamoya disease. *Stroke*, 1993, 24(12): 1960-1967.
- [7] Soriano SG, Cowan DB, Proctor MR, et al. Levels of soluble adhesion molecules are elevated in the cerebrospinal fluid of children with moyamoya syndrome. *Neurosurgery*, 2002, 50(3): 554-549.
- [8] Sakamoto S, Kiura Y, Yamasaki F, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in dura mater of patients with moyamoya disease. *Neurosurg Rev*, 2008, 31(1): 77-81.
- [9] Kang HS, Kim JH, Phi JH, et al. Plasma matrix metalloproteinases, cytokines and angiogenic factors in moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(6): 673-678.
- [10] Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, et al. Expression of hypoxia-inducing factor-1 alpha and endoglin in intimal hyperplasia of the middle cerebral artery of patients with moyamoya disease. *Neurosurgery*, 2007, 60(2): 338-345.
- [11] Rafat N, Beck G, Pena-Tapia PG, et al. Increased levels of circulating endothelial progenitor cells in patients with moyamoya disease. *Stroke*, 2009, 40(2): 432-438.
- [12] Yamamoto M, Aoyagi M, Fukai N, et al. Differences in cellular responses to mitogens in arterial smooth muscle cells derived from patients with moyamoya disease. *Stroke*, 1998, 29(6): 1188-1193.
- [13] Hojo M, Hoshimaru M, Miyamoto S, et al. Role of transforming growth factor-beta1 in the pathogenesis of moyamoya disease. *J Neurosurg*, 1998, 89(4): 623-629.
- [14] Nanba R, Kuroda S, Ishikawa T, et al. Increased expression of hepatocyte growth factor in cerebrospinal fluid and intracranial artery in moyamoya disease. *Stroke*, 2004, 35(12): 2837-2842.
- [15] Fujimura M, Watanabe M, Narisawa A, et al. Increased expression of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with moyamoya disease. *Surg Neurol*, 2009, 72(5): 476-480.
- [16] Hristov M, Weber C. Endothelial progenitor cells in vascular repair and remodeling. *Pharmacol Res*, 2008, 58(2): 148-151.
- [17] He T, Peterson TE, Katusic ZS. Paracrine mitogenic effect of human endothelial progenitor cells: Role of interleukin-8. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(2): H968-972.
- [18] Kim JH, Jung JH, Phi JH, et al. Decreased level and defective function of circulating endothelial progenitor cells in children with moyamoya disease. *J Neurosci Res*, 2010, 88(3): 510-518.
- [19] 张忱,李蜀渝,肖波,等. 37例烟雾病的临床特点及影像学分析. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(2): 103-106.
- [20] Osanai T, Kuroda S, Nakayama N, et al. Moyamoya disease presenting with subarachnoid hemorrhage localized over the frontal cortex: Case report. *Surg Neurol*, 2008, 69(2): 197-200.
- [21] Schwarz LR, Thurstin AH, Levine LA. A single case report of moyamoya disease presenting in a psychiatric setting. *Appl Neuropsychol*, 2010, 17(1): 73-77.
- [22] Karzmark P, Zeifert PD, Tan S, et al. Effect of moyamoya disease on neuropsychological functioning in adults. *Neurosurgery*, 2008, 62(5): 1048-1051.
- [23] Festa JR, Schwarz LR, Pliskin N, et al. Neurocognitive dysfunction in adult moyamoya disease. *J Neurol*, 2010, 257(5): 806-815.

- [24] He Y, Zhou Q, He M. An asymptomatic moyamoya disease: Autopsy case and literature review. *Am J Forensic Med Pathol*, 2010, 31(1): 77-79.
- [25] Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, et al. Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke*, 2005, 36(10): 2148-2153.
- [26] Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, et al. Radiological

findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: Results of multicenter survey in japan. *Stroke*, 2007, 38(5): 1430-1435.

[27] Smith ER, Scott RM. Progression of disease in unilateral moyamoya syndrome. *Neurosurg Focus*, 2008, 24(2): E17.

脑海绵状血管瘤分子遗传学研究进展

伍新田¹综述 朱榆红¹,唐北沙² 审校

1. 昆明医学院第二附属医院神经内科,云南省昆明市 650101
2. 中南大学湘雅医学院湘雅医院神经内科,湖南省长沙市 410008

摘要:脑海绵状血管瘤(CCM)是先天性脑血管畸形的一种,从遗传学角度可分为散发性和家族遗传性两种类型。目前脑海绵状血管瘤分子遗传学研究取得了突破性进展,已有3个致病基因被克隆,包括CCM1/KRIT1、CCM2/MGC4607和CCM3/PDCD10。由于病灶组织内体细胞基因突变的发现认为“二次打击”机制学说参与了脑海绵状血管瘤的发病机制,其导致表达于病灶毛细血管腔内皮细胞的致病基因所编码的蛋白完全失去功能。上述研究为阐明脑海绵状血管瘤的发病机制提供了重要线索。

关键词:脑海绵状血管瘤;种系突变;CCM1基因;CCM2基因;CCM3基因;体细胞突变

脑海绵状血管瘤(cerebral cavernous malformations, CCM)是先天性脑血管畸形的一种,约占脑血管畸形的10%~20%,尸解分析人群患病率约0.1%~0.5%^[1],CCM外观紫红色,剖面呈海绵状或蜂窝状,由不规则的、大小不等的血管腔隙聚集成一堆血管组织,管腔1~10 mm不等,内壁为一层扁平内皮细胞,血管腔隙之间无神经组织,只有少量结缔组织。大多数CCM累及中枢神经系统,但也可见于视网膜^[2]、皮肤^[3]等其它器官。该病临床症状隐袭,主要表现为头痛、痫性发作、颅内出血和局部神经功能障碍。

CCM多呈散发性和常染色体显性遗传,其中常染色体显性遗传CCM多外显不全。西班牙裔美国人遗传性CCM家系中患者所占比例高达50%^[4]。遗传性CCM患者脑内往往有多个病灶,且数目和年龄密切相关,散发性CCM患者大多只有一个病

灶。遗传性CCM与3个致病基因种系突变相关,包括CCM1(KRIT1, 7q11.2-q21)、CCM2(MGC4607, 7p15-p13)和CCM3(PDCD10, 3q25.2-q27)^[5,6]。近十几年来,3个CCM致病基因种系突变的研究报道非常多。由于CCM病灶组织内体细胞基因突变的发现提出了“二次打击”机制(two-hit mechanism)学说,认为其参与了脑海绵状血管瘤的发病机制,导致表达于脑海绵状血管瘤毛细血管腔内皮细胞的致病基因编码蛋白完全失去功能。虽然CCM发病机制尚不清楚,但分子遗传学研究为我们深入理解CCM的发病机制和临床治疗提供了重要依据。

1 CCM致病基因种系突变的研究

1.1 家族遗传性脑海绵状血管瘤

遗传性CCM为常染色体不完全显性遗传,基因连锁分析定位了3个CCM致病基因位点:7q

基金项目:研究生创新基金(2009N19)

收稿日期:2010-12-16;修回日期:2011-01-22

作者简介:伍新田(1983-),男,硕士研究生,主要从事脑血管疾病基础和临床研究。

通讯作者:朱榆红,女,博士生导师,Email:yuhong_lilin@yahoo.com.cn。