

- facial spasm after microvascular decompression. J Korean Neurosurg Soc, 2009, 45 (6) : 336-340.
- [7] Sekula RF Jr, Bhatia S, Frederickson AM, et al. Utility of intraoperative electromyography in Microvascular decompression for Hemifacial spasm: a metaanalysis. Neurosurg Focus, 2009, 27; E10.
- [8] Thirumala PD, Shah AC, Nikonow TN, Aalap C, et al. Microvascular decompression for hemifacial spasm: evaluating outcome prognosticators including the value of intraoperative lateral spread response monitoring and clinical characteristics in 293 patients. J Clin Neurophysiol, 2011, 28(1) : 56 -66.
- [9] 任杰,袁越,张黎,等. 面神经远端血管压迫对面肌痉挛手术疗效的影响. 中华神经外科杂志, 2011, 27: 48-51.
- [10] Joo WI, Lee KJ, Park HK, et al. Prognostic value of intraoperative lateral spread response monitoring during microvascular decompression in patients with hemifacial spasm. Clin Neurosci, 2008, 15 (12) : 1335-1339.
- [11] Huh R, Han IB, Moon JY, et al. Microvascular decompression for hemifacial spasm: analyses of operative complications in 1582 consecutive patients. Surg Neurol, 2008, 69 (2) : 153-157.
- [12] Cheng WY, Chao SC, Shen CC. Endoscopic microvascular decompression of the hemifacial spasm. Surg Neurol, 2008, 70: 40-46.
- [13] Park JS, Kong DS, Lee JA, et al. Chronologic analysis of symptomatic change following microvascular decompression for hemifacial spasm: value for predicting midterm outcome. Neurosurg Rev, 2008, 31 (4) : 413-418.
- [14] 李继平,朱宏伟,张宇清,等. 异常肌反应电生理监测对面肌痉挛术后疗效的判定价值. 立体定向和功能神经外科杂志, 2009, 22(5) : 265-269.
- [15] Neves DO, Lefaucheur JP, de Andrade DC, et al. A reappraisal of the value of lateral spread response monitoring in the treatment of hemifacial spasm by microvascular decompression. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(12) : 1375-1380.
- [16] Park JS, Kong DS, Lee JA, et al. Hemifacial spasm: neurovascular compressive patterns and surgical significance. Acta Neurochir (Wien), 2008, 150(3) : 235-241.
- [17] Cai YR, Xu J, Chen LH. Electromyographic monitoring of facial nerve under different levels of neuromuscular blockade during middle ear microsurgery. Chin Med J (Engl), 2009, 122(3) : 311-314.
- [18] Charalampaki P, Kafadar AM, Grunert P, et al. Vascular Decompression of Trigeminal and Facial Nerves in the Posterior Fossa under Endoscope-Assisted Keyhole Conditions. Skull Base, 2008, 18(2) : 117-128.
- [19] Sindou M, Keravel Y. Neurosurgical treatment of primary hemifacial spasm with microvascular decompression. Neurochirurgie, 2009, 55(2) : 236-247.

结合珠蛋白基因型与自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛

毛群¹ 综述 张建宁² 审校

1. 天津市第三医院神经外科, 天津市 300250

2. 天津市医科大学总医院神经外科, 天津市神经病学研究所, 天津市 300052

摘要: 目前认为红细胞崩解产物血红蛋白是蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛发生的关键病理因子, 结合珠蛋白的生理功能是能结合并拮抗血红蛋白的病理作用。结合珠蛋白在人类存在三种不同的基因型即 1-1 型、1-2 型和 2-2 型, 目前认为 2-2 型个体易于发生血管痉挛, 而 1-1 型个体较少发生。深入研究结合珠蛋白基因型与脑血管痉挛发生之间的关系有助于发现新的脑血管痉挛危险因子, 为临床治疗提供新的靶点。

关键词: 蛛网膜下腔出血; 血红蛋白; 结合珠蛋白; 脑血管痉挛

1 目前对于自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的研究

脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是自发性蛛

网膜下腔出血(Subarachnoid Hemorrhage, SAH)后最常见而严重的并发症, 其发生率高, 可造成“症状性”CVS, 导致患者死亡或神经功能障碍。识别 CVS 的高

收稿日期: 2012-03-25; 修回日期: 2012-06-13

作者简介: 毛群(1968-), 男, 副主任医师, 医学硕士, 主要从事脑血管疾病外科治疗方面的研究。

危患者并给予积极的治疗,可以改善患者的预后。

2 血红蛋白在 CVS 发生机制中的意义

目前认为, CVS 的发生是多因素多机制参与的病理过程,蛛网膜下腔出血后红细胞崩解产物血红蛋白(hemoglobin, Hb)是启动 CVS 的关键病理因子^[1]。病理机制为:①血红蛋白自身氧化过程中产生超氧阴离子和脂质过氧化物,损伤生物膜,影响酶的活性,提高内皮细胞渗透压,升高细胞内 Ca^{2+} 和 1,4,5,2-三磷酸肌醇水平,使细胞去极化^[2]。②抑制内皮细胞释放内源性舒张因子,氧合血红蛋白对内源性的一氧化氮(Nitric oxide, NO)有清除作用^[3]。③促进内皮细胞释放内皮素。④与氧合血红蛋白螯合的是亚铁离子,亚铁离子可以促进自由基产生,并与 NO 结合,干扰血管舒张功能^[4]。此外,血红蛋白还可以刺激花生四烯酸的释放,引起 Ca^{2+} 内流。

3 结合珠蛋白的基因多态性、生理功能及与 CVS 的关系

结合珠蛋白(Haptoglobin, Hp)又称触珠蛋白,是一种酸性糖蛋白,广泛存在于人类和哺乳动物的血清及体液,其生理功能是与游离血红蛋白结合形成 Hp-Hb 复合物,然后被转运至肝中代谢或被单核/巨噬细胞系统清除,从而避免 Hb 和铁的氧化损伤^[5]。

3.1 人类结合珠蛋白的基因多态性

只有人类的 Hp 存在基因多态性,人类 Hp 分子由两条 β 链和两条 α 链组成, α 链有二种即 $\text{Hp}\alpha 1$ 和 $\text{Hp}\alpha 2$,由一对等位基因 Hp1 和 Hp2 编码,所以 Hp 有三种基因型:Hp1-1 型、Hp2-1 型和 Hp2-2 型^[6],其他所有哺乳动物均为 Hp1-1 型。

3.2 结合珠蛋白的生理功能

①结合清除游离的血红蛋白 研究表明:不同基因型的 Hp 结合 Hb 的能力不同。Hp1-1 型结合游离血红蛋白的能力最强, Hp2-1 型居中,而 Hp2-2 型最弱^[7]。Hp-Hb 复合物 90% 被肝细胞代谢,另外的 10% 在单核细胞/巨噬细胞系统被代谢清除。巨噬细胞对 Hp1-1Hb 的清除能力是对 Hp2-2Hb 清除能力的 2~3 倍。②抗氧化 Hp 是一种有效的抗氧化剂^[8],它与 Hb 结合形成复合物后可使 Hb 的氧化活性丧失,目前认为 Hp1-1 型抗氧化能力最强,而 Hp2-2 型最弱^[9]。③抑制一氧化氮与 Hb 结合 其他还包括抗炎、促进血管形成及抑制前列腺素合成等。

3.3 目前关于结合珠蛋白基因型与 SAH 后 CVS 的研究

Borsody 等^[10]对 32 例 SAH 患者的 Hp 类型和

CVS 的关系进行了研究,他们用三维脑多普勒(transcranial doppler, TCD)及脑血管造影(digital subtraction angiography, DSA)做为 CVS 的诊断标准,采用聚丙烯酰胺凝胶电泳法进行 Hp 类型的鉴别。TCD 检查发现 Hp1-1 型的 9 例患者中 2 例(22%)出现 CVS,而 Hp2-1 和 Hp2-2 型的 23 例患者中 20 例(87%)出现 CVS。DSA 检查的 24 例中,6 例 Hp1-1 型的患者 1 例出现 CVS(17%),而 Hp2-1 和 Hp2-2 型的 18 例患者中 10 例出现 CVS(56%)。他们认为 Hp2-1 和 Hp2-2 型的 SAH 患者比 Hp1-1 型的患者发生 CVS 的可能性更大。Kaison 等^[11]以 Hp1-1 型和 Hp2-2 型转基因鼠进行了一个实验研究,他们测定了鼠的活动能力水平,以 24 小时后鼠基底动脉血管腔的开放程度评估血管痉挛,并测定了血管壁巨噬细胞及白细胞的浸润程度。他们发现,与 Hp1-1 型鼠相比, Hp2-2 型鼠的基底动脉开放程度较低($52.9\% \pm 1.9\%$ 比 $82.3\% \pm 1.3\%$, $P < 0.01$),蛛网膜下腔巨噬细胞白细胞计数升高(31.2 ± 6.3 比 8.8 ± 1.7 , $P < 0.01$),鼠活动水平下降(0.08 ± 0.03 比 2.4 ± 0.2 , $P < 0.01$),与野生型的 Hp1-1 型鼠相比,转基因的 Hp2-2 型鼠 SAH 后脑血管痉挛发生率更高更为严重。在其他 SAH 研究的动物模型中也发现,非转基因动物的 CVS 比较轻,很少表现为“症状性的 CVS”,这与动物的 Hp 基因型皆为 Hp1-1 型有关^[12]。Pradilla 等^[13]使用 Hp1-1 型鼠和转基因 Hp2-2 型鼠进行的实验表明, Hp2-2 型鼠 SAH 后血管痉挛的发生率高于 Hp1-1 型鼠,使用 L-瓜氨酸治疗可以提高 L-精氨酸的水平,提高 Hp2-2 型鼠血管内皮诱生一氧化氮合酶(iNOS)及内皮一氧化氮合酶(eNOS)的表达,从而提高 NO 的水平,减轻了 Hp2-2 型鼠的血管痉挛程度,神经行为学评分提高。Froehler 等^[14]的研究发现,转基因 Hp2-2 型鼠 SAH 后基底动脉痉挛发生率高于 Hp1-1 型鼠,使用抗氧化剂谷胱甘肽过氧化酶类似物 SYI-2074 进行治疗,可以提高 Hp2-2 型鼠基底动脉开放程度,改善血管痉挛,他们认为氧化应激是 SAH 后 CVS 发生的重要机制,抗氧化剂治疗可以缓解 CVS 改善预后。在 Momin 等^[15]的研究中,他们将一氧化氮供体二乙撑三胺(DETA)与醋酸乙烯多聚体(EVAc)混合制作成一氧化氮控释剂 DETA/EVAc,在 Hp2-2 型鼠 SAH 模型中使用,结果发现植入 DETA/EVAc 的 Hp2-2 鼠与对照组相比,基底动脉的开放程度明显提高,免疫组化评估的白

细胞外渗明显减少,鼠的神经行为学评分提高。

4 进一步研究结合珠蛋白基因型与 SAH 后脑血管痉挛的价值

深入研究结合珠蛋白基因型与 SAH 后脑血管痉挛的关系,不仅可以发现新的 CVS 危险因素以筛选高危患者,而且可以为 CVS 的治疗提供新的靶点。已知我国人口中约 55% 人群为 Hp2-2 型,约 35% 人群为 Hp2-1 型,仅有约 10% 的人群为 Hp1-1 型^[16]。深入开展此项研究对我们具有更大的临床实用价值。

参 考 文 献

- [1] Ogawa T, Hanggi D, Wu Y, et al. Protein therapy using heme-oxygenase-1 fused to a polyarginine transduction domain attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31 (11): 2231-2242.
- [2] Reeder BJ. The redox activity of hemoglobins: from physiologic functions to pathologic mechanisms. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 13 (7): 1087-1123.
- [3] Azarov I, Chen L, Reynolds H, et al. Mechanisms of Slower Nitric Oxide Uptake by Red Blood Cells and Other Hemoglobin-containing Vesicles. *J Biol Chem*, 2011, 286 (38): 33567-33579.
- [4] Pimenova T, Pereira CP, Gehrig P, et al. Quantitative mass spectrometry defines an oxidative hotspot in hemoglobin that is specifically protected by haptoglobin. *J Proteome Res*, 2010, 9 (8): 4061-4070.
- [5] Levy AP, Asleh R, Blum S. Haptoglobin: basic and clinical aspects. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12 (2): 293-304.
- [6] Soejuma M, Koda Y. TaqMan-based real-time PCR for genotyping common polymorphisms of haptoglobin (HP1 and HP2). *Clin Chem*, 2008, 54 (11): 1908-1913.
- [7] Kalet-Litman S, Moreno PR, Levy AP. The haptoglobin 2-2 genotype is associated with increased redox active hemoglobin derived iron in the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis*, 2010, 209 (1): 28-31.
- [8] Kapralov A, Vlasova II, Feng W, et al. Peroxidase activity of hemoglobin-haptoglobin complexes: covalent aggregation and oxidative stress in plasma and macrophages. *J Biol Chem*, 2009, 284 (44): 30395-30407.
- [9] Cahill LE, EL-Sohemy A. Haptoglobin genotype modifies the association between dietary vitamin C and serum ascorbic acid deficiency. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92 (6): 1494-1500.
- [10] Borsody M, Bruke A, Coplin W, et al. Haptoglobin and the development of cerebral artery vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 2006, 66 (5): 634-640.
- [11] Kaisorn LC, Andrew PL, Rachel ML, et al. Haptoglobin 2-2 Genotype Determines Chronic Vasospasm After Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 2007, 38 (12): 3266-3271.
- [12] Pradilla G, Thai QA, Legnani FG, et al. Local delivery of ibuprofen via controlled-release polymers prevents angiographic vasospasm in a monkey model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2005, 57 (1): 184-190.
- [13] Pradilla G, Garzon-Muvdi T, Ruzevick JJ, et al. Systemic L-citrulline prevents cerebral vasospasm in haptoglobin 2-2 transgenic mice after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2012, 70 (3): 747-757.
- [14] Froehler MT, Kooshkabadi A, Millerr-Lotan R, et al. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage in haptoglobin 2-2 mice can be prevented with a glutathione peroxidase mimetic. *J Clin Neurosci*, 2010, 17 (9): 1169-1172.
- [15] Momin EN, Schwab KE, Chaichana KL, et al. Controlled delivery of nitric oxide inhibits leukocyte migration and prevents vasospasm in haptoglobin 2-2 mice after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2009, 65 (5): 973-945.
- [16] Langlois MR, Delanghe JR. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem*, 1996, 42 (10): 1589-1600.