

## 烟雾病的病因学及临床诊治研究进展

王伟 综述 李明昌 陈谦学 审校  
武汉大学人民医院神经外科,湖北 武汉 430060

**摘要:**烟雾病是由于颈内动脉末端出现进展性狭窄或闭塞以及大脑底部异常血管网形成而导致的脑缺血性或出血性疾病,目前病因未明。治疗上除外科手术外,尚无肯定的治疗方法。本文对近年来国内外关于烟雾病的发病机制及临床诊治研究进展作一简要综述。

**关键词:**烟雾病;病因学;发病机制;临床治疗

烟雾病(moyamoya disease, MMD)是一种少见的病因不明的慢性进行性脑血管闭塞性疾病,其好发于10岁以下儿童和30岁以上青年,多见于日本和中国等亚洲国家<sup>[1]</sup>。该病临床的主要表现为脑缺血及出血两类,诊断“金标准”为脑血管造影<sup>[2]</sup>,典型表现为颈内动脉末段(双侧或单侧)进行性狭窄和(或)闭塞,以及大脑底部异常血管网的形成<sup>[4]</sup>。本文就该病的病因学及临床诊治进展作简要综述。

### 1 烟雾病的病因学及发病机制

#### 1.1 遗传性因素

流行病学研究显示烟雾病患者中6%~12%有家族史,提示遗传因素在烟雾病的发病过程中起着极其重要的作用<sup>[5]</sup>。有研究显示,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,其主要基因位点可能存在于染色体17q25.3上<sup>[6]</sup>。Kamada等对72例烟雾病患者进行GWAS研究,结果发现了一个全新的易感基因RNF213,并且发现该基因与家族性烟雾病的相关性很高<sup>[7]</sup>。顾宇翔等选取170例汉族烟雾病患者和507例对照者,针对RNF213基因的SNP位点进行的关联研究发现,RNF213基因的R4810K位点突变显著增加烟雾病的患病风险,而另一个位点A4399T可能与出血型烟雾病相关<sup>[36]</sup>。

目前认为MMD属多基因遗传病,有几位作者报道了家族性MMD致病基因定位<sup>[8]</sup>,Ikeda等发现该病基因位于3P24.2-26,Yamauch等人则认为该病基因位于17q25,与I型神经纤维瘤基因邻近,

推测在MMD致病机制上两者存在相关性。

#### 1.2 免疫学因素

烟雾病并不是传统意义上的自身免疫性疾病,但很多研究报道,病变部位血管内膜增厚层内存在大量IgG、IgM等免疫球蛋白的沉积,患者血液内 $\alpha 2$ 巨球蛋白、转铁蛋白水平升高,因此免疫介导的病理改变可能参与了烟雾病的发病过程。Kim等发现,甲状腺自身抗体与烟雾病的发病密切相关<sup>[9]</sup>。除了甲状腺自身抗体,包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )在内的多种与血管新生相关的细胞因子都被证实在烟雾病患者体内表达异常<sup>[10]</sup>。Masuda等报道,MMD患者颈内动脉主干血管内膜增生的主要成分为平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMCs),同时可见巨噬细胞和T细胞存在<sup>[11]</sup>。巨噬细胞在缺氧状态下具有血管发生的作用,该细胞产生的白介素-8对内皮细胞具有趋化作用,诱导它们的增殖,并引起血管内膜增厚<sup>[12]</sup>。

Steinberg等利用高通量蛋白阵列芯片对59例烟雾病患者检测,分析6种与烟雾病相关的自身抗体,分别是 $\beta$ 淀粉样蛋白/A4蛋白(amyloid beta A4 protein, A $\beta$ ),G蛋白通路抑止因子1(G protein pathway suppressor 1, GPS1),13-维甲酸刺激因子(stimulated by retinoic acid 13, STRA13), $\beta$ 连环蛋白1(catenin beta 1, CTNNB1),受体酪氨酸激酶样孤立受体1(receptor tyrosine kinase-like orphan recep-

基金项目:国家自然科学基金(81171112 81371272 81372683)

收稿日期:2014-06-28;修回日期:2014-08-12

作者简介:王伟(1986-),男,武汉大学在读博士,主要研究方向:脑血管病的外科治疗。

通讯作者:陈谦学,男,教授,主任医师,博士生导师,主要从事脑肿瘤及脑血管病的外科基础与临床研究。

tor 1, ROR1) 和 Discoidin I 样域蛋白 3 (discoidin I-like domains 3, EDIL3), 这是国际上首次应用蛋白芯片技术对烟雾病的免疫机制进行研究<sup>[13]</sup>。张正善等通过对 114 例儿童烟雾病患者与 114 例健康对照者的血液样本检测, 证实甲状腺自身抗体水平与烟雾病发病密切相关<sup>[14]</sup>。此外, 张东等<sup>[15]</sup>发现 BFGF 在中国烟雾病患者的体内表达增强, 刘新峰等<sup>[16]</sup>发现基质细胞衍生因子 (stromal cell-derived factor 1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ )、基质细胞衍生因子受体 4 (chemokine receptor type 4, CXCR4) 和 CD34 阳性细胞表达水平升高与烟雾病相关, 苏敏等<sup>[17]</sup>发现 S100A4 蛋白在血管内膜及中膜平滑肌细胞中表达增强。

目前, 对于 MMD 的自身抗体检测, 仍有很多问题尚待明确, 但其在发病机制和临床诊疗中的应用价值是值得肯定的。

### 1.3 其他因素

其它与 MMD 的发病有关的因素, 主要有感染、放射性损伤、神经内分泌、外伤等。有作者报道, 约 20% 的 MMD 患者发病前有明确的感染史, 如钩端螺旋体、结核、风湿、病毒性感冒 (EB 病毒) 等<sup>[18]</sup>。对于放射性损伤, 有文献报道称神经纤维瘤和视神经胶质细胞瘤放疗后发生 MMD 的概率高达 60%, 视神经胶质瘤放疗后可出现动脉瘤、血管狭窄等病理改变, 且在青年患者中出现率较高<sup>[12]</sup>。

## 2 烟雾病的临床特征

### 2.1 临床表现

MMD 的主要表现为脑缺血及出血两类: 儿童患者主要表现为脑缺血症状, 如短暂性脑缺血发作 (TIA), 缺血性脑卒中和脑血管性痴呆等, 出血较少见。Imaizumi 等研究发现, MMD 儿童的智商从有症状时就开始降低, 但到了发病 10 年时渐趋平稳<sup>[19]</sup>。成人患者多以脑出血症状为首发症状, 常有脑内出血、脑室出血、蛛网膜下腔出血三种类型, 可有头痛、昏迷、偏瘫及感觉障碍等表现<sup>[3]</sup>。研究显示, 出血位于基底节者占 40%, 脑室出血者占 30%, 丘脑出血破入脑室者占 15%, 其他脑内血肿占 5%<sup>[20]</sup>。有报道, 在出血型的患者中, 再出血是预后差的首要影响因素, 再出血与年龄有一定关系, 46~55 岁者出血危险性逐渐增加<sup>[20]</sup>。

### 2.2 诊断及辅助检查

目前认为, 数字减影血管造影 (DSA) 为主要检查手段及诊断“金标准”。1997 年日本厚生省 moyamoya 病研究委员会推出, 该病放射学的诊断标

准<sup>[21]</sup>: ① ICA 末端及 MCA 和 ACA 起始段狭窄或闭塞; ② 颅底动脉充盈相可见闭塞处附近的异常血管网; ③ 双侧受累。满足上述三个条件并排除系统性疾病后诊断即可成立。Suzuki 和 Takaku 据疾病发生发展过程提出将烟雾病的血管造影表现分为 6 期: ① 双侧颈内动脉虹吸部狭窄, 无烟雾状血管; ② 烟雾状血管开始出现; ③ 烟雾状血管增加; ④ 烟雾状血管开始减少; ⑤ 烟雾状血管明显减少; ⑥ 烟雾状血管消失<sup>[35]</sup>。

DSA 的典型改变是双侧 ICA 远端、MCA 和 (或) ACA 近端狭窄或闭塞, 伴临近脑底部网状血管形成。但是, 约 30.3% 的患者后循环受累, 且在以缺血为主要症状的患者中多见, 表现为同侧大脑后动脉 (PCA) 狭窄或闭塞致同侧脑血流动力学改变和脑缺血表现, 且可同时影响前循环和后循环供血区域<sup>[22]</sup>。根据烟雾状新生血管的位置, 分为 ① 基底型: 因 ICA 颅内段病变致脑底部穿通动脉侧支形成, 病程按照 Suzuki 分类发展; ② 筛型: 主要由眼动脉分支供血的前颅底、眶顶网状扩张侧支血管形成和穹隆烟雾血管, 该型可逐渐向基底型转变; ③ 穹隆型: 颅内外血管通过硬脑膜、软脑膜上的侧支相沟通; ④ 后循环型: PCA 发生类似病变引起后颅底代偿侧支形成<sup>[35]</sup>。

有研究认为, 开始筛查烟雾病时则要首选无创价廉的经颅多普勒超声 (TCD), 尤其是症状极轻或无症状的患者<sup>[23]</sup>。TCD 对侧枝循环开放判断有很高的敏感性及特异性<sup>[24]</sup>。在确定侧枝循环方式的同时测定闭塞侧大脑中动脉的血流速度和脑血流动力学自动调节功能尤为重要, 为估计患者的病情和预后、评价治疗效果提供了重要依据<sup>[25]</sup>。

## 3 治疗

### 3.1 内科治疗

在缺血或出血的急性期, 特别是有不自主运动症状的患者, 可予甘露醇和皮质激素控制脑水肿。抗血小板聚集药、扩血管药和改善微循环药也可用于缺血性发作。但目前尚无任何内科治疗措施能够阻止病变的发展或防止缺血和出血再次发作, 及时、恰当的手术干预是主要的治疗方式<sup>[26]</sup>。

### 3.2 外科治疗

目前, 外科手术是治疗 MMD 的主要方法。手术的主要目的是改善缺血脑组织的血供、减轻神经功能缺损。研究表明, 外科治疗较内科治疗或自然病程预后要, 可降低脑缺血的发生率<sup>[27]</sup>。

3.2.1 手术方式 外科手术的方式主要分为直接血管重建术、间接血管重建术和联合血管重建术<sup>[37]</sup>。但由于缺少前瞻性随机对照临床研究,目前尚没有一种手术成为治疗 MMD 的标准。直接血管重建多用于颞浅动脉(STA)与大脑中动脉(MCA)的分支吻合,包括颞浅动脉-大脑中动脉(STA-MCA)吻合术、颞浅动脉-大脑前动脉(STA-ACA)吻合术、颞浅动脉-大脑后动脉(STA-PCA)吻合术和枕动脉-大脑中动脉(OA-MCA)吻合术等;间接重建是从颈外动脉供血区游离一部分带蒂组织,敷贴于大脑皮质表面,通过产生新的侧支循环向受累区域供血,包括多处钻孔术、脑-硬脑膜-动脉-颞肌贴敷术(EMADS)、脑-颞肌贴敷术(EMS)、脑-硬脑膜-动脉贴敷术(EDAS)、脑-颞肌-动脉贴敷术(EMAS)、脑-动脉贴敷术(EAS)、脑-帽状腱膜(骨膜)贴敷术和脑-大网膜贴敷术等。对出血性烟雾病的患者,出血灶较小可采取内科治疗。外科手术是其主要治疗方法,治疗关键在于减少再出血风险,其预后主要取决于出血部位、出血量、有无再出血及治疗时机等。若出血灶较大有脑压迫者或脑室内出血者,应积极采取手术吸除血肿或脑室内引流术,待3个月后行血管重建手术评估。如有合并责任动脉瘤应予以介入治疗,减少再出血的风险。选择好个体化治疗方案是提高出血性烟雾病治愈率的关键。

3.2.2 手术效果 在手术疗效评估方面,烟雾病患者术后再出血风险及患者认知功能的评价是近几年国际上争议较大的热点问题。目前暂时没有临床研究报道单独行直接血管重建术后的长期预后<sup>[28]</sup>。直接血管重建术能立即改变脑缺血区血供及脑血流动力学,脑缺血症状得到很快改善<sup>[29]</sup>。但直接血管重建术也不完全安全,术后脑血流量的立即增高及脑血流动力学的改变,部分患者可出现短暂的神经功能障碍,也可能形成新的动脉瘤,甚至导致动脉瘤破裂出血,还可能加快颈内动脉狭窄的进程。直接血管重建术的缺陷主要有:①儿童患者的 STA 和 MCA 管径很小(直径<0.7 mm),吻合难度大,对较小的血管行吻合术时形成血栓的风险较高;②术中临时阻断 MCA 使术后脑卒中的风险增高;③除非 MCA 近端相对完好,否则吻合术后能否为病侧大脑提供有临床意义的血流尚存疑问;④单独行 STA-MCA 吻合术并不改善 ACA 和 PCA 的血供,甚至可能会致使 PCA 狭窄,而 PCA 的狭窄可

能是术后复发脑缺血症状的一个重要因素<sup>[30]</sup>。尽管有诸多缺陷,直接血管重建术目前仍是最基础的手术方式。

间接血管重建术多用于儿童患者和血管条件不宜行直接搭桥的成人。目前临床上采用的间接血管重建术对改善前循环血流作用明显,但对后循环的异常增生血管影响不大。术后随着病情的发展,后循环异常扩张增生血管发生出血的机会可能增大<sup>[31]</sup>。间接血运重建手术难度较直接血管重建术低,尽管建立侧枝循环的时间较缓慢,但仍然值得进一步深入探索研究。因此,越来越多的临床医生尝试联合采用两种甚至多种方式,以求扩大有效面积,改善手术效果。Kim 等<sup>[32]</sup>对手术患者随访发现,脑-硬脑膜-动脉贴敷术与双侧脑-帽状腱膜(骨膜)贴敷术联合应用较之单纯的脑-硬脑膜-动脉贴敷术效果明显增强,表现为大脑前动脉供血区症状(分别为 81% 和 40%)、SPECT 所示血流动力学(分别为 70% 和 52%)的改善,血管造影所示新生血管(分别为 79% 和 16%)的产生。这种联合手术能同时改善 ACA 和 MCA 供血区的血供,尤其对增加儿童 ACA 供血区的脑血流和脑血流储备有明显效果(57%),但术中打开蛛网膜对手术效果的影响尚存在争议。国内有研究表明,综合术式(即颞浅动脉-大脑中动脉分支吻合术结合脑-硬脑膜-肌肉血管融合术)是治疗成年烟雾病患者有效而合理的选择方法<sup>[33]</sup>。何种治疗方法更有利于治疗 MMD 仍存在较大争议,需要更进一步的临床与试验予以证实。

3.2.3 手术时机 Kuroda 等对 52 例患儿的智商进行了检测,结果表明,术前有缺血性卒中和行“小范围”间接血管重建术与 IQ 预后欠佳有明显相关性<sup>[34]</sup>。因此,早诊断早治疗和扩大血管重建术范围对智能发育有重要意义。对有症状患者,应及早手术,且有症状侧优先,对无症状但有影像学改变的病变侧,也应尽早行二期手术。外科手术对治疗烟雾病有重要的作用,但对患者及术式及手术时机的选择,仍然需要进一步的探索。

### 3.3 展望

近 10 年来,随着国内外医学交流的不断加强与国内学者的不懈努力,我国烟雾病的基础研究和临床诊疗工作得到迅速而全面的发展。对于 MMD,人们希望能通过基因治疗防止颈内动脉再狭窄、促进缺血脑组织的血管生成等,为外科治疗

找到良好的辅助和补充手段。我们相信,随着分子遗传学及蛋白质组学研究的发展,有望在烟雾病的病因及发病机制研究中获得突破,从而可能对诊断和治疗带来划时代的改变。

## 参 考 文 献

- [1] 王忠诚. 神经外科学. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2005: 847.
- [2] Hasuo K, Mihara F, Matsushima T. MRI and MR angiography in moyamoya disease. *J Magn Reson Imaging*, 1998, 8 (4): 762-766.
- [3] 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.
- [4] Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, et al. Clinical significance of posterior-cerebral artery stenosis/occlusion in moyamoya disease. *No Shinkei Geka*, 2002, 30 (12): 1295-1300.
- [5] Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. *N Engl J Med*, 2009, 360 (12): 1226-1237.
- [6] 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.
- [7] Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, et al. A genome wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet*, 2011, 56 (1): 34-40.
- [8] Yamauchi T, Tada M, Houkin K, et al. Linkage of familial moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to chromosome 17q25. *Stroke*, 2000, 31 (4): 930-935.
- [9] Kim SJ, Heo KG, Shin HY, et al. Association of thyroid autoantibodies with moyamoya-type cerebrovascular disease: a prospective study. *Stroke*, 2010, 41 (1): 173-176.
- [10] Achrol AS, Guzman R, Lee M, et al. Pathophysiology and genetic factors in moyamoya disease. *Neurosurg Focus*, 2009, 26 (4): E4.
- [11] Masuda J, Ogata J, Yutani C, et al. Smooth muscle cell proliferation and localization of macrophages and T cells in the occlusive intracranial major arteries in moyamoya disease. *Stroke*, 1993, 24 (12): 1960-1967.
- [12] 孙健, 孙斌. 烟雾病病因与发病机制研究进展. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2012, 4 (6): 77-80.
- [13] Sigdel TK, Shoemaker LD, Chen R, et al. Immune response profiling identifies autoantibodies specific to Moyamoya patients. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 45.
- [14] Li H, Zhang ZS, Dong ZN, et al. Increased thyroid function and elevated thyroid autoantibodies in pediatric patients with moyamoya disease. *Stroke*, 2011, 42 (4): 1138-1139.
- [15] Zou D, Zhao J, Zhang D, et al. Enhancement expression of BFGF in Chinese patients with Moyamoya disease. *Biomed Environ Sci*, 2011, 24 (1): 74-80.
- [16] Ni G, Liu W, Huang X, et al. Increased levels of circulating SDF-1 $\alpha$  and CD34<sup>+</sup> CXCR4<sup>+</sup> cells in patients with moyamoya disease. *Eur J Neurol*, 2011, 18 (11): 1304-1309.
- [17] Lin R, Xie Z, Zhang J, et al. Clinical and immunopathological features of Moyamoya disease. *PLoS One*, 2012, 7 (4): e36386.
- [18] Hsiung GT, Sotero de Menezes M. Moyamoya syndrome in a patient with congenital human immunodeficiency virus infection. *J Child Neurol*, 1999, 14 (4): 268-270.
- [19] Imaizumi C, Imaizumi T, Osawa M, et al. Serial intelligence test Scores in pediatric moyamoya disease. *Neuropediatrics*, 1999, 30 (6): 294-299.
- [20] Morioka M, Hamada J, Todaka T, et al. High-risk age for rebleeding in patients with hemorrhagic moyamoya disease: long-term follow up study. *Neurosurgery*, 2003, 52 (5): 1049-1054.
- [21] Matsushina T, Inoue T, Natori Y, et al. Children with unilateral occlusion or stenosis of the ICA associated with surrounding moyamoya vessels "unilateral" moyamoya disease. *Acta Neurochir (wien)*, 1994, 131 (3-4): 196-202.
- [22] Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, et al. Clinical significance of posterior cerebral artery stenosis/occlusion in moyamoya disease. *No Shinkei Geka*, 2002, 30 (12): 1295-1300.
- [23] Makiyama Y, Nishimoto H, Aihara T, et al. Magnetic resonance angiography in the management of childhood moyamoya disease: first choice for neurovascular scrutiny. *Surg Neurol*, 1994, 42 (1): 32-40.
- [24] 高山, 黄家星. 经颅多普勒 (TCD) 的诊断技术及临床应用. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004. 24.
- [25] Reinhard M, Muller T, Guschlbauer B, et al. Dynamic cerebral autoregulation and collateral flow patterns in patients with severe carotid artery stenosis or occlusion. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29 (8): 1105-1113.
- [26] 曹芳, 孙晓川. 烟雾病的直接血管重建术治疗进展. *重庆医学*, 2012, 41 (23): 2426-242.
- [27] Scott RM. Surgery for moyamoya syndrome? Yes. *Arch Neurol*, 2001, 58 (1): 128-129.
- [28] Starke RM, Komotar RJ, Connolly ES. Optimal surgical treatment for moyamoya disease in adults: direct versus indirect bypass. *Neurosurg Focus*, 2009, 26 (4): 1-4.
- [29] Hayashi T, Shirane R, Furumura M, et al. Postoperative neurological deterioration in pediatric moyamoya disease: watershed shift and hyperperfusion. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 6 (1): 73-81.
- [30] Tamogami R, Oi S, Nonaka Y, et al. Clinical prognosis and

- therapeutic aspects in management of pediatric moyamoya disease. *NipponRinsho* ,2010 ,68 ( 1 ) :45-52.
- [31] Goda M ,Isono M ,Ishii K , et al. Long-term effects of indirect bypass surgery on collateral vessel formation in pediatric moyamoya disease. *J Neurosurg Spine* ,2004 ,100 ( 2 Suppl Pediatrics ) :156-162.
- [32] Kim CY ,Wang KC ,Kim SK ,et al. Encephaloduroarteriosynangiosis with bifrontal encephalogaleo ( periosteal ) synangiosis in the pediatric moyamoya disease : the surgical technique and its outcomes. *Childs Nerv Syst* ,2003 ,19 ( 5-6 ) :316-324.
- [33] 宋国红,卜凡儒,王登芹,等. 综合术式治疗成年烟雾病的临床作用. *中华神经外科疾病研究杂志* ,2012 ,11 ( 3 ) :204-207.
- [34] Kuroda S ,Houkin K ,et al. Determinants of intellectual outcome after surgical revascularization in pediatric moyamoya disease : a multivariate analysis. *Childs Nerv Syst* ,2004 ,20 ( 5 ) :302-308.
- [35] Suzuki J ,Takaku A. Cerebrovascular “ moyamoya ” disease : disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* ,1969 ,20 ( 3 ) :288-299.
- [36] Wu Z , Jiang H , Zhang L , et al. Molecular analysis of RNF213 gene for moyamoya disease in the Chinese Han population. *PLoS One* ,2012 ,7 ( 10 ) :e48179.
- [37] 于嵩林,王成伟. 烟雾病的治疗进展. *国际神经病学神经外科学杂志* ,2010 ,37 ( 1 ) :42-45.

## 胆红素氧化代谢产物在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的研究进展

张思彬 宋玉文 综述 刘晓谦 审校

哈尔滨医科大学附属第四医院神经外科 黑龙江 哈尔滨 150001

**摘要:** 脑血管痉挛 ( cerebral vasospasm ,CVS) 是蛛网膜下腔出血 ( subarachnoid hemorrhage ,SAH) 后最危险的并发症,是患者致死和致残的重要原因。近年来越来越多的研究表明胆红素氧化代谢产物 ( bilirubin oxidation products ,BOXes) 在 CVS 病理生理变化过程中发挥着重要作用,其机制主要为,改变细胞内环境;影响血管平滑肌活性;抑制离子通道来使血管发生变性,导致痉挛。本文就胆红素氧化代谢产物在脑血管痉挛发生中的作用机制的研究进展进行综述。

**关键词:** 胆红素氧化代谢产物;蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛

SAH 是出血性脑血管病的一个类型,分原发性和继发性两种。脑实质或脑室出血、外伤性硬膜下或硬膜外出血流入蛛网膜下腔为继发性 SAH。原发性蛛网膜下腔出血是由于脑表面和脑底的血管破裂出血,血液直接流入蛛网膜下腔所致。又称自发性 SAH。原发性蛛网膜下腔出血最常见的病因是先天性颅内动脉瘤和血管畸形,其次为高血压脑动脉粥样硬化、血液病、颅底异常血管网症。CVS 的发生率高达 30% ~ 90% ,是导致 SAH 预后不良的主要原因,SAH 患者中 30% ~ 70% 血管造影提示颅内动脉收缩,动脉供应区域的脑血流量减少,出现迟发性缺血性神经功能障碍 ( delayed ischemic neurologic deficits ,DIND) ,甚至脑梗死<sup>[1]</sup>。越来越多的研究表明 BOXes 在 CVS 病理变化过程中

发挥着重要作用。大量的资料已证实其参与并导致 CVS 的发病机制<sup>[2]</sup>。本文将对 BOXes 在 CVS 中的作用进行综述。

### 1 胆红素氧化代谢产物 ( BOXes)

#### 1.1 BOXes 的生成

当患者出现 SAH 后,血液直接流入蛛网膜下腔,而后产生无菌性脑膜炎,导致红细胞溶解,释放血红蛋白,使血管周围积聚大量的巨噬细胞和小胶质细胞,同时血红蛋白被氧化分解为亚铁血红素及铁离子,大部分亚铁血红素被转移到附近的巨噬细胞、小胶质细胞及血管平滑肌细胞中,诱导血红素加氧酶 ( HO) 基因转录表达,生成 HO,亚铁血红素在 HO、NADPH 及 H<sup>+</sup> 离子的共同作用下首先生成胆绿素、铁离子及一氧化碳,其中一氧化碳具有血

收稿日期:2014-06-16;修回日期:2014-08-18

作者简介:张思彬(1984-)男,在读硕士研究生,研究方向:脑血管痉挛的基础与临床研究。

通讯作者:刘晓谦,研究方向:脑血管疾病的临床诊治与基础研究。