

- [27] Ho MY, Liang SM, Hung SW, et al. MIG-7 controls COX-2/PGE2-mediated lung cancer metastasis. *Cancer Res*, 2013, 73(1): 439-449.
- [28] Rankin EB, Giaccia AJ. The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ*, 2008, 15(4): 678-685.
- [29] Keith B, Simon MC. Hypoxia-inducible factors, stem cells, and cancer. *Cell*, 2007, 129(3): 465-472.
- [30] Misra RM, Bajaj MS, Kale VP. Vasculogenic mimicry of HT1080 tumour cells in vivo: critical role of HIF-1 $\alpha$ -neuropilin-1 axis. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50153.
- [31] Mao XG, Xue XY, Wang L, et al. CDH5 is specifically activated in glioblastoma stemlike cells and contributes to vasculogenic mimicry induced by hypoxia. *Neuro Oncol*, 2013, 15(7): 865-879.
- [32] Song Y, Mu L, Han X, et al. MicroRNA-9 inhibits vasculogenic mimicry of glioma cell lines by suppressing Stathmin expression. *J Neurooncol*, 2013, 115(3): 381-390.

## 血管平滑肌瘤—罕见的颅内肿瘤

孙立军 综述 亢建民 审校

天津市环湖医院神经外科, 天津 300060

**摘要:** 血管平滑肌瘤(Angioleiomas, ALMs) 是一种良性肿瘤, 常见于中年女性下肢皮下结节, 成分为成熟的平滑肌细胞以及大量的血管成分。但是颅内病变却极为罕见, 1994年 Lach 首例报道, 此后共陆续发现 15 例。我院近五年来仅 3 例确诊为 ALM (少于脑肿瘤的 0.1%)。通常分为三型: 实体型、海绵型、静脉型, 颅内病变多为海绵型。肌细胞生物标志平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA) 阳性, 血管内皮细胞 CD34 阳性, 免疫组化结果对于诊断起关键作用。临床表现多样, 取决于肿瘤的部位和大小。常累及硬膜, 靠近静脉窦、颅骨板障等, 如海绵窦、横窦、窦汇等。由于临床经验缺乏, 术前诊断十分困难。MRI 钆剂增强早期示病灶中心斑片状强化, 晚期示逐渐从中心向周边渐进性强化, 此特点有助于确诊。病变血管丰富, 谨慎手术切除可获得治愈。

**关键词:** 血管平滑肌瘤; 颅内肿瘤; 强化核磁共振; 平滑肌肌动蛋白

血管平滑肌瘤(Angioleiomas, ALMs) 属于间质来源的良性肿瘤, 常见发生于中年女性, 表现为下肢皮下软组织结节<sup>[1]</sup>。成分为成熟的平滑肌细胞, 以及大量的血管成分。但是颅内病变却极为罕见, 我院近五年来收治的 4403 例临床原发颅内肿瘤中仅有 3 例确诊为 ALM (少于 0.1%)。世界上迄今为止一共仅有 15 例报道。大多数颅内病变位于硬膜, 至少位于神经轴外, 如海绵窦硬膜<sup>[2,3]</sup>。2 例例外, 位于基底节等脑实质区<sup>[4,5]</sup>。由于临床经验缺乏, 术前诊断十分困难。影像学特点有助于确诊。病变血管丰富, 手术切除需谨慎。本文就该疾病近年来的临床观察与认识作一回顾性综述。

ALM 多见于成人, 在女性高发, 单发于腿、脚皮下或真皮深部, 常因肌肉收缩而疼痛。1994 年 Lach<sup>[6]</sup> 首例报道颅内病变, 此后共陆续发现 15 例。

不同于皮下 ALM 的是, 男/女为 12/3, 男性占多数。世界卫生组织 2002 年的软组织肿瘤分类将 ALM 列为一种单独的肿瘤类型。组织学特征主要成分为疏松的平滑肌束分割的大量血管腔道, 成熟的平滑肌束位于血管周围或穿插分布于血管之间, 杂有数量不等的胶原。病理改变: 血管明显, 管腔通常是扁缩的, 但在海绵状血管平滑肌瘤, 管腔可以扩大; 血管壁平滑肌呈不规则束状排列, 核长, 两端钝圆, 胞浆内有空泡, 细胞无异型性; 通常分为三型: 实体型、海绵型、静脉型, 周围病变多为实体型, 而颅内病变则多为海绵型; 常见基质玻璃样变或粘液变性, 少见成熟脂肪细胞, 异型性、核丝分裂相、坏死少见。肌细胞生物标志平滑肌肌动蛋白 SMA (smooth muscle actin) 阳性, 血管内皮细胞 CD34 阳性, 免疫组化结果对于诊断起关键作用。

收稿日期: 2014-12-28; 修回日期: 2015-02-10

作者简介: 孙立军(1974-), 男, 副主任医师, 博士学位, 主要从事脑肿瘤方面的研究。

疾病的病因目前未知。

临床表现多样,无规律可言,主要取决于肿瘤的部位和大小(见表1)。发生部位很分散,常累及硬膜<sup>[7]</sup>,靠近大的静脉通道,例如静脉窦、颅骨板障等,可见于海绵窦<sup>[8]</sup>、横窦、窦汇等旁边生长<sup>[9]</sup>,以及大脑镰小脑幕等<sup>[10]</sup>,与硬膜关系密切,与脑组织边界清晰<sup>[2,3,11]</sup>。有2例鞍内<sup>[12]</sup>,1例内听道的报道<sup>[13]</sup>。另有2例原发多中心实质内的ALM与众不同。

Ravikumar<sup>[5]</sup>报道的病例在右侧尾状核头和左侧苍白球各有一处病变;Shinde<sup>[4]</sup>2012年描述一例右侧壳核、左侧海马、双侧视神经以及软脑膜多发ALM,原因不详。肿瘤大小不均,最大可达6厘米,压迫周围脑组织或颅神经,产生头痛、复视、走路不稳、视力减退、癫痫等各种症状。总体说来肿瘤行为是良性的,生长缓慢,没有颅内出血,没有术后复发,没有恶性转移。

表1 颅内血管平滑肌瘤文献回顾

作者	临床表现	位置大小	外科处理	组织病理	随访
1 Lach等, 1994	47岁男,步态异常,右侧跛行14个月	位于右顶叶软脑膜,与硬膜无粘连,2cm	全切	desmin, vimentin, SMA, myosin 均阳性; GFAP(-)	4年无复发
2 Ravikumar等, 1996	12岁女,头痛,癫痫,左侧偏身肌张力障碍,眼睑闭合不良	右尾状核头,较大,囊性,另一个病变在左苍白球	右侧病变整体全切	网硬蛋白丰富,desmin阳性。SMA未做, S100, GFAP(-)	20个月无复发,左侧病灶静止
3 Karagama等, 2005	47岁女,渐进性耳聋18个月	左侧内听道1cm	全切	血管壁SMA强阳性	1年无复发
4 Figueiredo等, 2005	52岁男,水平复视及头痛2年,面部麻木,视觉敏锐度受损6个月	右侧海绵窦,60×60×50mm 侵蚀周围骨结构	全切,分块切除,严重出血	SMA强阳性; vimentin, EMA, S100, GFAP, MSA, NF(-)。血管内皮: CD34(+)	未提及
5 Colnat-Coulbois等, 2008	50岁男,左侧滑车神经麻痹导致垂直性复视	左侧海绵窦约3cm	全切术中大量静脉出血	SMA和vimentin强阳性; EMA(-)。血管内皮细胞: CD31和CD34(+)	6年无复发
6 Gasco等, 2009	43岁男,头痛,视物模糊,眩晕,步态异常	左侧小脑,附着于硬膜,4.4×3.9×3.9cm	全切	SMA强阳性; EMA(-), MIB-1 < 1%。血管内皮: CD34(+)	无复发
7 Xu等, 2010	53岁男,头痛发作3个月; 视力减退1个月	鞍内,囊性病变小于1cm	全切	desmin, SMA, MSA及vimentin(+); S100, GFAP及EMA(-) 血管内皮: CD34(+)	无复发
8 Zhou等, 2012	62岁男,突发癫痫发作	位于中颅窝岩骨尖前方,靠近海绵窦3.7×3.5×3.3cm	未提及	脂肪多灶分布,明显粘液化, SMA和desmin(+), EMA, p53及p16(-)	7个月无复发
9 Conner等, 2012	42岁男,位置不定的头痛8年	小脑幕下靠近幕切迹,0.8-1.0cm	整块切除,出血很少	海绵型, SMA和vimentin阳性; desmin阴性	1年11个月,无复发
10 Conner等, 2012	36岁男,逐渐加重的头痛8年	大脑镰,压部后方2.5cm	次全切除	海绵型, SMA+/CD34- 细胞同心圆漩涡样排列	2年2个月,无复发
11 Shinde等, 2012	60岁男,头痛,癫痫发作,易激惹2个月	右侧壳核(2cm),左侧海马,双侧视神经软膜增厚	未手术	SMA(+), vimentin(+); GFAP, EMA, CD31, CD34, MIB-1(-)	死于反复癫痫及败血症。
12 Lescher等, 2014	40岁男,局灶性癫痫2年	大脑镰旁,约2cm	整体全切	SMA强阳性,局部粘液变性。血管内皮细胞 CD34(+)	未提及
13 孙立军等, 2014	51岁女,视力减退2个月	鞍内3cm	全切,术中严重出血	SMA(+), vimentin(+); GFAP及NF(-)。血管内皮细胞 CD34(+)	术后13天死于大量鼻出血
14 孙立军等, 2014	49岁男,双下肢无力1年	幕下,近窦汇42×46×57mm	次全切,严重出血	SMA(+), vimentin(+), EMA(-) 血管内皮细胞 CD34(+)	1年,无复发
15 孙立军等, 2014	77岁男,头痛5个月	左颞骨鳞部板障16×31×39mm	全切	SMA(+), actin及vimentin(+). 血管内皮细胞 CD34(+)	1年,无复发

影像学特点,CT平扫示类圆形稍高密度肿块<sup>[14]</sup>,密度均匀。MRI平扫T1-WI呈均匀等或略低信号,弥散加权成像(DWI)呈低信号,T2-WI及T2-FLAIR呈高信号。增强扫描肿块明显强化,常表现为局部强化<sup>[15]</sup>。临床上易于与脑膜瘤、垂体瘤、神经鞘瘤、海绵状血管瘤、血管外皮细胞瘤等等的影像相混淆。目前ALM病例太少,国外尚无明确的影像诊断特征报道。我们报道了“火焰样”强化,MRI钆剂增强早期示病灶中心斑片状强化,晚期示逐渐从中心向周边渐进性强化,Colnat-Coulbois<sup>[2]</sup>称之为“延迟的渐进性强化”。原因不明,可能由血管平滑肌瘤特殊的血管结构决定。这一特征性的渐进性强化可能是颅内ALM的一种特征性表现,有助于其早期诊断与鉴别诊断。

组织学鉴别诊断,包括颅内其他肿瘤,如血管性脑膜瘤,多形胶质母细胞瘤,动静脉畸形,海绵状血管瘤,血管外皮细胞瘤,血管纤维瘤(angiofibroma AFM),肌周细胞瘤(myopericytoma MPC)等等。脑膜瘤由脑膜上皮细胞和纤维细胞组成,SMA阴性,上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)阳性。多形胶质母细胞瘤是浸润性的高级别胶质瘤,常有坏死和囊变,高代谢高增殖,通常胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是阳性的,没有弥漫的血管结构,分裂相可见。而ALM一般是不会有分裂相细胞的,Ki-67/MIB指数很低,GFAP一般是阴性。动静脉畸形则是由缠绕的扭曲扩张的动脉、静脉以及其间的异常通道组成;海绵状血管瘤中可看到极其宽大的血管,或者充满血液的血窦。目前有极少的颅内原发平滑肌瘤的报道,该肿瘤病理与子宫肌瘤类似,由平滑肌细胞构成,缺少血管腔,平滑肌与血管壁不融合。血管纤维瘤常见于“青春期鼻咽部血管纤维瘤”的颅内扩展,好发于青年男性,多位于鼻咽区,有丰富的血管而无平滑肌成分(CD34阳性,SMA阴性)。血管外皮细胞瘤(hemangiopericytoma, HPC)常见坏死和分裂相,SMA阴性。颅内原发肌周细胞瘤(MPC)属于血管周细胞性肿瘤范畴,比ALM更要罕见。两种肿瘤的病理面貌存在重叠,都有肌样细胞和弥漫血管结构,均表达肌源性标记,但是MPC最显著的特点为卵圆到梭形的瘤细胞围绕在血管周围呈同心圆状排列,辨识度很高<sup>[16]</sup>;另外MPC的瘤细胞通常desmin表达是阴性的,在ALM中80%~90%desmin是阳性<sup>[17]</sup>。

治疗方面ALM是良性肿瘤,切除即可治愈,但是其内含丰富的血管结构,手术时极易出血,当肿瘤靠近静脉窦及大动脉,体积较大时,切除的风险

和难度较大。我们报道了1例术后继发迟发性颈内动脉破裂死亡的病例<sup>[9]</sup>。随着对该病认识的增加,早期诊断,充分的准备可避免手术中的大量失血。术前评估时应考虑到本病的可能性,必要时可以考虑DSA检查及术前介入肿瘤栓塞,尽量不要立体定向活检<sup>[18]</sup>,体积不大的肿瘤尽量完整切除,如果手术风险过大,则可选择放射治疗。

#### 参 考 文 献

- [1] Hachisuga T, Hashimoto H, Enjoji M. Angioleiomyoma. A clinicopathologic reappraisal of 562 cases. *Cancer*, 1984, 54(1): 126-130.
- [2] Colnat-Coulbois S, Schmitt E, Klein O, et al. Angioleiomyoma of the cavernous sinus: case report. *Neurosurgery*, 2008, 62(1): E257-258.
- [3] Figueiredo EG, Gomes M, Vellutini E, et al. Angioleiomyoma of the cavernous sinus: case report. *Neurosurgery*, 2005, 56(2): E411.
- [4] Shinde SV, Shah AB, Baviskar RB, et al. Primary intracranial multicentric angioleiomyomas. *Neurol India*, 2012, 60(1): 115-117.
- [5] Ravikumar C, Veerendrakumar M, Hegde T, et al. Basal ganglionic angioleiomyoma. *Clin Neurol Neurosurg*, 1996, 98(3): 253-257.
- [6] Lach B, Duncan E, Rippstein P, et al. Primary intracranial pleomorphic angioleiomyoma-A new morphologic variant. An immunohistochemical and electron microscopic study. *Cancer*, 1994, 74(7): 1915-1920.
- [7] Gasco J, Franklin B, Rangel-Castilla L, et al. Infratentorial angioleiomyoma: a new location for a rare neoplastic entity. *J Neurosurg*, 2009, 110(4): 670-674.
- [8] Zhou Z, Yu M, Yang S, et al. Dural angioleiomyoma of the middle cranial fossa: a case report and review of the literature. *Brain Tumor Pathol*, 2013, 30(2): 117-121.
- [9] Sun L, Zhu Y, Wang H. Angioleiomyoma, a rare intracranial tumor: 3 case report and a literature review. *World J Surg Oncol*, 2014, 12: 216.
- [10] Lescher S, Hattungen E, Franz K, et al. Rare Mimicry of Meningioma: Angioleiomyoma of the Falx. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2014, 75(5): 403-406.
- [11] Conner TM, Waziri A, Kleinschmidt-Demasters BK. Angioleiomyomas of the dura: rare entities that lack KRIT1 mutations. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(4): 526-533.
- [12] Xu Y, Jing Y, Ma S, et al. Primary angioleiomyoma in the sellar region: a case report and literature review. *Clin Neuro-pathol*, 2010, 29(1): 21-25.
- [13] Karagama YG, Bridges LR, van Hille PT. Angioleiomyoma of the internal auditory meatus: A rare occurrence in the internal auditory canal. *Ear Nose Throat J*, 2005, 84(4): 216-218.
- [14] 朱宗明,陈宏伟,翟晓东,等. 颅内原发血管平滑肌瘤一例. *中华放射学杂志*, 2012, 46(12): 1152.

- [15] 郭军. 颅内血管平滑肌瘤的磁共振及功能成像特点 (附1例报告). 山东医药, 2013, 53(7): 66-68.
- [16] Rousseau A1, Kujas M, van Effenterre R, et al. Primary intracranial myopericytoma: report of three cases and review of the literature. Neuropathol Appl Neurobiol, 2005, 31(6): 641-648.
- [17] Laga AC, Tajirian AL, Islam MN, et al. Myopericytoma: report of two cases associated with trauma. J Cutan Pathol, 2008, 35(9): 866-870.
- [18] 张浩宇, 李达, 郝淑煜, 等. 颅内原发性血管平滑肌瘤诊治及文献复习. 中华微侵袭神经外科杂志, 2014, 19(2): 49-53.

## 高血压脑出血引发缺血-再灌注损伤机制的再认识

孙红军 综述 荔志云\* 审校

兰州军区兰州总医院神经外科, 甘肃 兰州 730050

**摘要:** 高血压脑出血(Hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)的治疗一直以来是临床非常棘手的问题。HICH引发的缺血-再灌注损伤机制复杂多样,几乎伴随整个临床治疗过程。临床上对HICH缺血-再灌注损伤机制的认识较模糊,致使在治疗上进入盲区。近年来,学者们做了大量关于HICH引发缺血再灌注损伤机制的研究,主要包括自由基、钙超载、免疫炎症反应、NO失调及兴奋性氨基酸毒性等损伤机制,为临床有效治疗提供了新思路 and 理论依据。

**关键词:** 高血压脑出血; 缺血-再灌注; 损伤机制; 再认识

HICH系由脑内动脉、静脉或毛细血管破裂引起脑实质内的一种自发性脑血管病,具有高血压特性,又称高血压性脑出血<sup>[1]</sup>。HICH是一种高发病率、高复发率、高致残率、高致死率和高经济负担的全球性疾病。由于血压变化及血液成分、血肿占位效应等使周围脑组织处于缺血缺氧状态,脑组织缺血超过再灌注时间窗后恢复血供,又会发生再灌注损伤,即所谓缺血再灌注损伤<sup>[2]</sup>。缺血-再灌注损伤是HICH致神经功能缺损的纽带环节。本文就HICH引发缺血再灌注损伤机制的最新研究进展作一综述。

### 1 启动HICH缺血再灌注损伤的基础

HICH患者由于长期高血压致脑血管处于病损状态,尤其是脑微小血管呈动脉硬化和淀粉样病变。当发生血管破裂出血后引发病损周围微小血管内皮细胞功能障碍导致脑血管自动调节功能丧失,发生血流变化,如慢血流、无复流等,使脑组织处于低灌注状态,使血脑屏障功能及结构发生改变,这样加重原发损害及引发继发性损伤,如脑水肿<sup>[3]</sup>。脑是一

个依赖葡萄糖氧化供能且对缺氧最敏感的器官,缺血时间较长时可引起不可逆性损伤。

### 2 缺血-再灌注损伤机制

HICH引发缺血再灌注损伤机制,他们序贯或同时发生,共同导致脑组织细胞结构功能损伤或死亡。

#### 2.1 自由基损伤机制

缺血再灌注期自由基来源主要包括线粒体损伤的电子传递链、细胞内堆积代谢底物以及活化的中性粒细胞<sup>[4-7]</sup>。自由基损伤机制是缺血再灌注损伤中最重要的机制。

2.1.1 自由基致细胞膜结构和功能改变 自由基与膜内不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应形成脂质自由基和过氧化物。脂质过氧化使膜脂质之间形成交联和聚合从而使膜不饱和脂肪酸减少,不饱和脂肪酸/蛋白质比例失调,膜流动性降低,引起膜功能障碍。自由基使细胞膜结构蛋白和酶的巯基(-SH)氧化,形成二硫键以及使氨基酸残基氧化,使蛋白质之间、蛋白质与膜脂质之间发生交

收稿日期: 2014-06-12; 修回日期: 2014-12-09

作者简介: 孙红军(1986-),男,在读硕士研究生,主要从事创伤性颅脑损伤与颅内肿瘤的基础与临床研究工作。

通讯作者: 荔志云(1962-),男,教授,硕士生导师,主任医师,主要从事脑外伤与颅内肿瘤的基础与临床研究工作。