

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎

刘媛媛 综述 曹秉振 审校

济南军区总医院神经内科,山东省济南市 250000

摘要: 抗 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体脑炎是近几年发现的边缘叶脑炎,为抗 NMDA 受体抗体介导的一种自身免疫性疾病,常合并肿瘤表现为副肿瘤综合征。该病患者可出现边缘叶损害症状,颅脑 MRI 可见边缘叶异常信号,脑脊液及血清能检测到 NMDA 受体抗体。该疾病较其它副肿瘤综合征发病率高、易误诊且病情重,但及时治疗预后良好。本文就抗 NMDA 受体脑炎发病机制、临床特点、辅助检查、诊断治疗等研究现状进行综述,进而提高对该疾病的认识,指导临床治疗。

关键词: 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体; 发病机制; 诊断

1997 年一例合并卵巢畸胎瘤的边缘叶脑炎被首次报道^[1],但并未引起研究者足够重视。直到 2005 年 Vitaliani 等^[2]在此类患者体内发现了一种主要在海马神经元细胞膜表达的不明抗原,人们对此类疾病的研究才拉开帷幕。随后,2007 年 Dalmau 等^[4]在相同病例患者体内发现抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptors, NMDAR)抗体,并提出了抗 NMDA 受体脑炎^[3,4]的概念。抗 NMDA 受体脑炎是由抗 NMDA 受体抗体介导的一种神经心理综合征,是自身免疫性副肿瘤相关的边缘叶脑炎。此类患者常伴发畸胎瘤等恶性肿瘤,可出现记忆力下降、精神异常、运动障碍、呼吸衰竭等临床症状,在脑脊液及血清中检测到抗 NMDA 受体抗体对诊断有重要意义。但目前有病例报道单纯疱疹脑炎(HSE)^[5]、吉兰-巴雷综合征^[6]等患者脑脊液亦可检测到抗 NMDA 受体抗体,因此对抗 NMDA 受体脑炎的诊断需综合考虑临床表现、影像学及实验室检查等。目前国内对此疾病的研究还较少。

1 抗 NMDA 受体脑炎发病机制

NMDA 受体是神经系统最主要的兴奋性递质谷氨酸作用受体的一种,为离子型受体,属电压门控通道。生物体内 NMDA 受体有三种亚基,分别为 NR1、NR2(包括 A、B、C、D 四种类型)、NR3(包括 A、B 两种类型),构成 8 种剪接体,其中 NR1 为基本功能单位, NR2 为调节亚基, NR3 主要起负性调

节作用^[7]。三种亚基组成不同复合体,主要分布在大脑皮质、海马、丘脑、纹状体、小脑及脑干的突触后膜上,在突触可塑性、学习记忆、神经元激活死亡、脑缺血、癫痫、痴呆、精神分裂症中起重要作用。目前对抗 NMDA 受体脑炎的发病机制研究较少。Dalmau 等^[4]发现抗 NMDA 受体脑炎为抗 NMDA 受体抗体介导的 NMDA 受体功能下降的病理过程。抗 NMDA 受体脑炎多数合并畸胎瘤,此肿瘤含有神经组织,可以表达 NMDA 受体。目前也有研究报道了小细胞肺癌、前列腺癌等癌症合并抗 NMDA 受体脑炎的病例^[8,9],并证实了前列腺癌等恶性肿瘤可表达 NMDA 受体^[9]。此受体作为抗原诱导机体产生抗体,这些抗体作用于体内正常 NMDA 受体,引起富含 NMDA 受体的脑组织边缘叶损害。同时有研究发现 HSE 等病毒感染或免疫性疾病可诱导抗 NMDA 受体脑炎的发生,提示可能与 HSE 等存在免疫交叉,但至今未明确发现与 NMDA 受体相似的成分;另外可能一些疾病破坏富含 NMDA 受体部位的血脑屏障,使该受体暴露,激活免疫识别,诱发抗 NMDA 受体脑炎^[10]。抗 NMDA 受体抗体脑炎患者的中枢神经系统病变部位存在大量抗体分泌细胞^[11],分泌的 NMDA 受体抗体主要为 IgG1 和 IgG3 亚型,主要在囊内合成。合成后的抗体直接与 NMDAR1 胞外部分结合影响受体功能,导致抗 NMDA 受体抗体脑炎患者海马等部分 NMDA 受体明显减少。Ethan 等证实 NMDA 受体减少

收稿日期:2014-11-18;修回日期:2014-12-31

作者简介:刘媛媛(1988-),女,硕士研究生。主要从事副肿瘤综合征的研究。

通讯作者:曹秉振(1962-),男,教授,博士生导师,主任医师,中华医学会神经病学分会委员,神经肌肉病学组和神经病理学组委员,主要从事神经免疫及神经肌肉病的研究。

是通过抗体介导的表面受体的覆盖及内化过程完成。而 Emilia 等发现 NMDA 受体突触功能下降主要是通过 IgG 介导的受体内化完成,在他们的实验没有找到抗体直接封锁受体的证据^[12]。另外抗 NMDA 受体脑炎患者尸检可见 IgG 堆积及 NMDA 受体减少,没有发现细胞毒性 T 细胞机制的证据^[12]。

2 临床表现

抗 NMDA 受体脑炎患者临床表现具有复杂性,主要表现为 NMDA 受体分布密集的边缘系统受损的症状,以记忆力下降、精神症状、意识障碍及呼吸衰竭为特点^[2]。该病平均发病年龄 23 岁(5~76 岁),女性占 90%^[13]。Lizuka 等^[14]将抗 NMDA 受体脑炎临床分为 5 期,即前驱期、精神病期、无反应期、运动过度期及逐渐恢复期。大多数患者有疑似病毒感染的前驱症状,包括发热、疲劳、头痛等。平均 5 d 后进入精神症状期,其中 75% 以精神症状首发^[13],在该期,所有患者均出现情感障碍、认知功能下降、精神分裂样症状,患者多就诊于精神科,因平均 1 周后进入无反应期就诊于神经内科。在无反应期 80% 以上患者随病情发展出现意识水平下降,75% 以上出现癫痫,多数患者出现肺通气不足^[13],此期患者接受激素、免疫球蛋白等治疗,生命体征逐渐稳定,之后进入运动障碍期。运动障碍包括面部、四肢、躯干、腹部等运动异常,80% 以上患者均可出现,以口颊移动最突出^[14],还可表现为舞蹈症、投掷症、异常姿势^[14]、复杂骨盆运动、肌肉僵硬、语气增强^[13]等。经较长的运动障碍期,病情逐渐恢复。在整个病情期间还可出现自主神经症状、脱髓鞘等临床表现^[15]。

3 辅助检查

有边缘叶损害的临床表现,同时脑脊液、血清检测到抗 NMDA 受体抗体可诊断抗 NMDA 受体脑炎。脑电图、颅脑影像学、血清、脑脊液等检查、化验可支持诊断,评估病情。

3.1 脑电图

几乎全部患者有不同程度的脑电异常,其中 77% 以慢波为主,22% 出现癫痫波,少数可见额颞区广泛典型的 $\delta \sim \theta$ 波^[13]。Lizuka 等^[14]证实在无反应期及运动障碍期均见慢波,少数出现癫痫波,但出现异动症时未见癫痫波。精神症状期出现全脑广泛的低电压。Margherita 等^[16]对该病儿童患者的脑电图进行纵向分析,总结脑电活动可分为 4 个阶段:①疾病早期,脑电活动正常;②疾病进展期

出现典型的 $\delta \sim \theta$ 波,而与临床变化无关,对抗癫痫药物无反应;③恢复期慢波减少,开始逐渐出现正常波形;④脑电活动在发病 2~5 月后恢复正常。一组研究显示抗 NMDA 受体脑炎患者脑电图以广泛的多态性慢波及 δ 波为主要特点,病情重者出现极度 δ 刷状波(extreme delta brush, EDB)波形^[17]。Junior 等^[18]发现 δ 波有一定节律性,并非持续存在,其与异动症不同步,亦不同于癫痫波。Kirkpatrick 等^[19]认为临床病例观察到的广泛的节律性 δ 活动(generalized rhythmic delta activity, GRDA)为一种非惊厥性癫痫持续状态。Gataullina 等^[20]却认为将其作为癫痫的证据还不充足。综合既往报道病例分析患者脑电图多数存在异常,以慢波为主,主要为 δ 波,少数出现癫痫波,多数癫痫活动有临床症状,少数病性放电无明显临床表现; δ 活动与异动症出现无明显相关性。但 δ 活动等的机制、意义及其能否作为抗 NMDA 受体脑炎的一种标志性脑电活动,需要更多的病例及研究。

3.2 颅脑 MRI

50% 以上抗 NMDA 受体脑炎患者颅脑 MRI 可见异常,异常表现多为颞叶内侧、基底节、脑干、大脑皮质、小脑、脑室周围等部位 T_2 FLAIR 高信号,少数出现脑膜、基底节区强化^[13]。这些异常信号随病情改善消失,但 Chan 报道了 1 例脑白质及脑桥持续性损害的患者。对颅脑 MRI 正常的早期患者,可选择¹⁸F-FDG-PET-CT 等检查手段发现异常病灶。Mohsin 于 2011 年首先报道了颅脑 MRI 正常的患者¹⁸F-FDG-PET-CT 存在异常代谢。随后 Albrech 报道了一例反复颅脑 MRI 均无异常但病情较重的抗 NMDA 受体脑炎患者,该患者¹⁸F-FDG-PET-CT 示双侧尾状核及小脑呈高代谢,经免疫球蛋白等治疗后病情好转,但突然出现 1 次癫痫发作之后,在¹⁸F-FDG-PET-CT 高代谢区域颅脑 MRIDWI 及 FLAIR 像出现高信号^[21]。以上 MRI 不能发现的异常也可通过¹¹C-甲硫氨酸 PET/CT 检查发现。抗 NMDA 受体脑炎患者头颅 MRI 约半数异常,异常信号多为 FLAIR 或 T_2 信号增强,主要出现在边缘系统。¹⁸F-FDG-PET-CT 等检查可能有助于抗 NMDA 受体脑炎诊断。

3.3 血清和脑脊液

抗 NMDA 受体脑炎患者血常规生化可出现轻度异常,无特征性。脑脊液 95% 出现异常,主要表现为淋巴细胞数增加,蛋白轻度升高,67% 患者脑

脊液寡克隆带检测阳性^[13]。多数患者血清及脑脊液 NMDAR1/NR2 抗体阳性,少数仅脑脊液抗体阳性,但同时检测血清及脑脊液可以提高灵敏度^[22]。因脑脊液标本相对较难得到,一些研究建议仅 IFA 或 CBA 检测血清作为识别抗 NMDA 受体抗体,诊断抗 NMDA 受体脑炎的依据。但一些研究证实精神分裂症^[23]、克雅氏病、帕金森病及健康人,血清也可检测出抗 NMDA 受体抗体。出现上述现象的原因可能为:存在免疫交叉反应;抗体亚型不同,例如精神分裂症患者的抗体类型与抗 NMDA 受体脑炎不同,以 NR1a/NR2b 抗体为主,机制有待进一步研究;血清出现假阳性的概率较脑脊液大等。因此尽量获取脑脊液标本,并在检测时设置对照。研究证实脑脊液及血清抗体同时阳性或脑脊液抗体阳性血清抗体阴性可给出诊断支持证据^[24]。如出现脑脊液阴性、血清阳性,应结合临床表现及脑脊液标本是否合格等因素综合分析,必要时复查脑脊液抗体或采用不同手段检测血清中抗体。抗 NMDA 受体抗体滴度可评估预后,预后较差的患者血清和脑脊液中抗体滴度较预后较好的患者高;合并畸胎瘤的患者血清和脑脊液中抗体滴度较无畸胎瘤的患者高;无复发的患者中随病情恢复抗体滴度下降;复发患者脑脊液抗体滴度再次升高^[24]。

4 与肿瘤关系

58% 抗 NMDA 受体脑炎患者伴有肿瘤,其中大多数为卵巢畸胎瘤,少数为小细胞肺癌、纵隔畸胎瘤、睾丸畸胎瘤、前列腺癌、神经母细胞瘤等。在一项进行肿瘤评估的研究中,60% 患者合并肿瘤,其中女性成熟、未成熟卵巢畸胎瘤占 90%,男性睾丸未成熟畸胎瘤、小细胞肺癌^[13]等占 10%。所有神经系统症状均出现在发现肿瘤之前,从 1 周到 380 周。

5 诊断

抗 NMDA 受体脑炎可表现为副肿瘤综合征。对有副肿瘤综合征的临床表现并发现肿瘤且检测出相关抗体的病例诊断副肿瘤综合征相对简单,对未发现肿瘤的患者,典型的临床症状合并相关抗体阳性可支持诊断^[25]。抗 NMDA 受体脑炎的诊断标准还没有统一的定论,可从以下几个方面参考:任何年龄均可发病,但多见于儿童及青年女性,类似流感等前驱症状后出现精神行为异常、高级智能减退、运动障碍、意识障碍、呼吸衰竭;颅脑 MRI 可见边缘叶异常信号;脑电图以慢波为主,可出现癫痫

波;脑脊液淋巴细胞及蛋白轻度升高或正常;有以上特点时应高度怀疑抗 NMDA 受体脑炎。根据临床特点、病毒学、肿瘤抗神经元抗体检测、代谢指标等实验室检查,排除病毒性、代谢性、中毒性、其他类型自身免疫相关性和其他类型副肿瘤性边缘叶脑炎,且应用不同方法检测出脑脊液和(或)血清抗 NMDA 受体抗体可诊断。所有确诊抗 NMDA 受体脑炎的患者均应行肿瘤排查。抗 NMDA 受体抗体脑炎需与其他副肿瘤综合征、病毒性脑炎、其他自身免疫性脑炎、代谢等疾病相鉴别。

6 治疗及预后

抗 NMDA 受体抗体脑炎的治疗包括切除肿瘤、激素及免疫球蛋白、血浆置换及对症支持等,但具体应根据患者的临床特点及病情危重程度制定。Dalmau 等、Seki 等都发现患者尽早切除肿瘤对预后至关重要^[26 27]。合并肿瘤的患者经肿瘤切除和免疫球蛋白治疗后,80% 的临床症状得到显著改善,而未发现肿瘤的患者中仅 48% 的病情缓解。目前把激素、免疫球蛋白和血浆置换作为首选治疗方案,以上方案效果不佳或无效时可选用美罗华或免疫抑制剂治疗。精神行为异常、运动障碍、癫痫、呼吸衰竭等主要行对症支持治疗。此外,抗 NMDA 受体脑炎早期临床表现不典型与病毒性脑炎较难鉴别,且部分病例有病毒感染或免疫疾病诱发,故大多数患者仍需抗病毒等治疗。抗 NMDA 受体脑炎患者经及时治疗多数病情可恢复,恢复期可长达几年,Lizuka 等发现即使出现前颞叶萎缩的患者长期治疗症状仍有改善^[28]。抗 NMDA 受体脑炎病死率低于 10%,死亡原因主要有颅内感染和呼吸循环衰竭,多发生于重症监护期^[29]。抗 NMDA 受体脑炎较其它类型副肿瘤性脑炎预后好^[29]。

抗 NMDA 受体脑炎自被首次报道以来逐渐被认识,但目前对其进一步的研究仍较少。抗 NMDA 受体脑炎发现将有助于我们发现其它未知副肿瘤综合征,对此疾病发病机制的研究也将有助于我们进一步研究副肿瘤综合征的发病机制。虽然抗 NMDA 受体脑炎较其它副肿瘤发病率高、易误诊为精神分裂症且病情重,但及时治疗预后良好,因此我们应足够重视此病的早期诊断及早期治疗。目前国内对抗 NMDA 受体脑炎的认识仍较少,国际上对该疾病发病机制、诊断及治疗的研究亦不足,但随着研究的不断深入,我们对抗 NMDA 受体脑炎将会有更全面、更深刻的认识。

参 考 文 献

- [1] Nokura K , Yamamoto H , Okawara Y , et al. Reversible limbic encephalitis caused by ovarian teratoma. *Acta Neurol Scand* , 1997 , 95(6) : 367-373.
- [2] Vitaliani R , Ances B , Dalmau J , et al. Paraneoplastic encephalitis , psychiatric symptoms , and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* , 2005 , 58(4) : 594-604.
- [3] Sansing LH , Tuzun E , Ko MW , et al. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* , 2007 , 3(5) : 291-296.
- [4] Dalmau J , Tuzun E , Wu HY , et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* , 2007 , 61(1) : 25-36.
- [5] Leypoldt F , Titulaer MJ , Dalmau J , et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology* , 2013 , 81(18) : 1637-1639.
- [6] Tojo K , Nitta K , Ishii W , et al. A Young Man with Anti-NMDAR Encephalitis following Guillain-Barre Syndrome. *Case Rep Neurol* , 2011 , 3(1) : 7-13.
- [7] Traynelis SF , Wollmuth LP , McBain CJ , et al. Glutamate receptor ion channels: structure , regulation , and function. *Pharmacol Rev* , 2010 , 62(3) : 405-496.
- [8] Uruha A , Kitazawa Y , Kuroda M , et al. Anti-NMDAR encephalitis in small-cell lung cancer: a case report. *Clin Neurol Neurosurg* , 2012 , 114(3) : 260-261.
- [9] Abdul M , Hoosein N. N-methyl-D-aspartate receptor in human prostate cancer. *Membr Biol* , 2005 , 205(3) : 125-128.
- [10] Höftberger R , Armangue T , Frank L , et al. Clinical Neuropathology practice guide 4-2013: post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-D-aspartate receptor antibodies are part of the problem. *Clin Neuropathol* , 2013 , 32(4) : 251-254.
- [11] Martinez-Hernandez E , Horvath J , Shiloh-Malawsky Y , et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* , 2011 , 77(6) : 589-593.
- [12] Moscato EH , Peng X , Jain A , et al. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* , 2014 , 76(1) : 108-119.
- [13] Dalmau J , Gleichman AJ , Hughes EG , et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* , 2008 , 7(12) : 1091-1098.
- [14] Lizuka T , Sakai F , Ide T , et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* , 2008 , 70(7) : 504-511.
- [15] Titulaer MJ , Höftberger R , Lizuka T , et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* , 2014 , 75(3) : 411-428.
- [16] Nosadini M , Boniver C , Zuliani L , et al. Longitudinal Electroencephalographic (EEG) Findings in Pediatric Anti-N-Methyl-D-Aspartate (Anti-NMDA) Receptor Encephalitis: The Padua Experience. *J Child Neurol* , 2015 , 30(2) : 238-245.
- [17] Schmitt SE , Pargeon K , Frechette ES , et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* , 2012 , 79(11) : 1094-1100.
- [18] da Silva-Junior FP , Castro LH , Andrade JQ , et al. Serial and prolonged EEG monitoring in anti-N-Methyl-d-Aspartate receptor encephalitis. *Clin Neurophysiol* , 2014 , 125(8) : 1541-1544.
- [19] Kirkpatrick MP , Clarke CD , Sonmez Turk HH , et al. Rhythmic delta activity represents a form of nonconvulsive status epilepticus in anti-NMDA receptor antibody encephalitis. *Epilepsy Behav* , 2011 , 20(2) : 392-394.
- [20] Gataullina S , Plouin P , Vincent A , et al. Paroxysmal EEG pattern in a child with N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis. *Dev Med Child Neurol* , 2011 , 53(8) : 764-767.
- [21] Gunther A , Brodoehl S , Witte OW , et al. Atypical posthypoxic MRI changes in hypermetabolic regions in anti-NMDA-receptor encephalitis. *Neurology* , 2012 , 79(7) : 720-721.
- [22] Suh-Lailam BB , Haven TR , Copple SS , et al. Anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: performance evaluation and laboratory experience with the anti-NMDA-receptor IgG assay. *Clin Chim Acta* , 2013 , 421: 1-6.
- [23] Pollak TA , McCormack R , Peakman M , et al. Prevalence of anti-N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* , 2014 , 44(12) : 2475-2487.
- [24] Gresa-Arribas N , Titulaer MJ , Torrents A , et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* , 2014 , 13(2) : 167-177.
- [25] Rosenfeld MR , Dalmau J. Diagnosis and management of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Oncol* , 2013 , 14(4) : 528-538.
- [26] Florance-Ryan N , Dalmau J. Update on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* , 2010 , 22(6) : 739-744.
- [27] Seki M , Suzuki S , Lizuka T , et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 2008 , 79(3) : 324-326.

- [28] Lizuka T, Sakai F, Mochizuki H. Update on anti-NMDA receptor encephalitis. *Brain Nerve*, 2010, 62(4): 331-338.
- [29] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical

experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63-74.

脑缺血损伤后血管再生的研究进展

惠娟^{1,2} 综述 韩军良¹ 审校

1. 第四军医大学西京医院神经内科, 陕西省西安市 710032

2. 解放军 71625 部队医院, 河南省信阳市 464000

摘要: 脑缺血后血管再生可以改善损伤区域尤其是缺血半暗带的血液供应, 增加氧和营养物的输送, 缩小梗死体积, 同时, 再生血管周围的微环境易化神经发生和突触形成, 加速损伤神经功能的恢复。血管再生已成为目前治疗和协助评价脑梗死临床预后较新颖且有效的靶点, 本文就脑缺血后血管再生的调节因素及当前时新的治疗方法作一综述。

关键词: 血管再生; 缺血性脑损伤; 血管内皮生长因子; 干细胞

血管再生 (angiogenesis) 指从已存在的血管长出新血管的过程, 由内皮细胞激活、趋化移动、增殖, 细胞外基质降解, 新管腔形成, 血管周细胞移入、毛细血管形成等多个步骤组成。人们对脑缺血血管再生的关注最早源于对尸检切片脑缺血边缘区血管再生的观察^[1]。动物模型中, 采用共聚焦显微镜动态观察大鼠脑梗死侧微血管变化, 第 1、第 2 天同侧皮质微血管开始变长, 第 7 天达顶峰, 与梗死对侧相比有显著差异; 至第 14 天, 梗死侧微血管片段的长度和直径虽然不及缺血对侧, 但数量却显著增多, 表明随着脑缺血时间的延长, 局部新生血管形成增加^[2]。血管再生除了形态学上的改变, 相关基因也发生变化, 采用 cDNA 芯片技术分析小鼠脑梗死模型, 结果表明, 在 1 h、1 d 和 21 d 分别有 42 种、29 种和 13 种血管再生基因表达上调, 缺血区血管源性蛋白在数天至数周内持续增加^[3]。目前, 人们已逐渐认识到血管再生有利于改善脑卒中患者病人预后, 如何加强内源性血管再生, 促进脑缺血后神经功能修复, 已成为近年来研究热点。

1 脑缺血后血管再生的调节因素

生理情况下, 脑内血管保持高度稳态, 脑缺血

发生后, 多种促血管生长因子表达上调, 包括血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、血管生成素 (angiopoietin, Ang) 等, 这些因子通过促进血管再生、神经发生、改善缺血区微环境等, 参与脑缺血的恢复。

1.1 血管内皮生长因子及受体

血管内皮生长因子 (VEGF) 是脑缺血后血管再生中的关键因子, 于 1989 年被成功克隆和确认。在脊椎动物中, VEGF 分为 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 等亚型。血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 分为酪氨酸激酶型受体和非酪氨酸激酶受体。酪氨酸激酶型受体有: ① VEGFR-1, 又称诱饵受体, 通过防止 VEGF 与 VEGFR-2 结合抑制血管再生; ② VEGFR-2, 结合 VEGF 后能促血管生成, 提高血管渗透性; ③ VEGFR-3, 主要引起淋巴管内皮增生, 也可促进成年后血管再生。非酪氨酸激酶受体包括 neuropilin-1 (NP-1) 和 neuropilin-2 (NP-2), 协同 VEGFR 功能。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81073094)

收稿日期: 2014-12-17; 修回日期: 2015-02-05

作者简介: 惠娟 (1986-), 女, 在读研究生, 主要从事脑血管发生的研究。

通讯作者: 韩军良 (1968-), 男, 副教授, 硕士生导师, 主要从事脑血管发生、神经发生、眩晕等研究。E-mail: hanjlfmmu@163.com。