

药物治疗功能性垂体腺瘤后瘤体体积变化的研究进展

熊元元 综述 刘志雄 审校

中南大学湘雅医院, 长沙 410008

摘要:功能性垂体腺瘤目前主要的治疗药物包括:多巴胺受体激动剂、生长抑素类似物、生长激素受体抑制剂等。不同类型的垂体腺瘤经药物治疗后出现瘤体体积变化的疗效相差很大,这种差别取决于不同类型垂体腺瘤中所含多巴胺受体、生长抑素受体等的类型和表达量以及用药的种类,给药方式等。

关键词:垂体腺瘤;药物治疗;肿瘤体积

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.021

垂体腺瘤占颅内肿瘤的 15%,其主要治疗手段包括药物治疗、手术治疗、放射治疗等。除催乳素腺瘤(prolactinoma, PRL 腺瘤)首选药物治疗外,其它类型腺瘤均首选手术治疗^[1]。药物治疗可达到缩小肿瘤体积、调整内分泌激素水平、改善临床症状的目的,本文就药物治疗功能性垂体腺瘤后出现瘤体体积变化的研究新进展作一综述。

1 PRL 腺瘤的药物治疗

目前 PRL 腺瘤的主要治疗药物为多巴胺受体激动剂(dopamine agonist, DA),包括:卡麦角林(cabergoline, CBG)、溴隐亭(bromocriptine, BC)、培高利特(pergolide)、喹高利特(quinagolide)等。多巴胺受体分为 D1、D2 两大类,其中 DA 治疗 PRL 腺瘤后血清 PRL 值下降、肿瘤体积缩小主要与 D2 受体有关。

卡麦角林和溴隐亭为一一线药物。溴隐亭、培高利特为多巴胺 D1、D2 非选择性受体激动剂,而卡麦角林、喹高利特均为 D2 选择性受体激动剂。D2 受体属于 G 蛋白偶联受体家族成员之一,DA 与 D2 受体结合激动后,抑制 PRL 腺瘤细胞腺苷酸环酶的活性,进而使细胞内 cAMP 含量下降,这是减少 PRL 释放的关键一步。目前研究认为,DA 治疗 PRL 腺瘤是通过缩小细胞体积、使部分细胞坏死、引发血管周围的纤维化而使肿瘤体积缩小^[2]。

1.1 DA 治疗 PRL 腺瘤的疗效

1.1.1 DA 治疗 PRL 腺瘤后瘤体体积缩小的程度

DA 治疗 PRL 腺瘤后约为 70%~100%^[3-7]的病例出现瘤体体积缩小。Almalki 等^[6]用卡麦角林治疗 16 例巨大 PRL 腺瘤,在随访 6~60 个月后,

87.5%(14/16)的肿瘤瘤体体积缩小,12.5%(2/16) PRL 瘤肿瘤体积无变化。

就瘤体体积缩小的程度来说,卡麦角林治疗可使超过 80% PRL 腺瘤的瘤体体积缩小 50% 以上^[6-8]。Rastogi 等^[7]开展的卡麦角林治疗 PRL 大腺瘤的临床试验中,试验分为两组,每组 19 例患者,卡麦角林低剂量治疗组的用药量为:0.5 mg/周~6 mg/周,高剂量治疗组的用药量为:1 mg/周~12 mg/周,结果发现低剂量组 89.5%(17/19)的病例瘤体体积缩小 50% 以上,而高剂量组则有 100%(19/19)的患者达到这一疗效。Cho 等^[5]以溴隐亭治疗 23 例侵袭性 PRL 腺瘤并随访 5~99 月,其中 4 例因肿瘤耐药、脑脊液漏或药物治疗后肿瘤残留等原因而由药物改为手术治疗,其他 19 例患者单纯以溴隐亭治疗后均出现瘤体体积缩小,瘤体体积平均缩小 53%。

1.1.2 溴隐亭与卡麦角林的疗效比较 Arduc 等^[9]治疗的 383 例 PRL 腺瘤患者中 352 例使用卡麦角林治疗,31 例使用溴隐亭治疗,随访 1~10 年发现卡麦角林治疗组瘤体体积缩小率平均为:79.8%,溴隐亭治疗组为:54.1%,表明卡麦角林在缩小瘤体体积方面优于溴隐亭。

1.1.3 影响 DA 治疗 PRL 腺瘤疗效的因素 卡麦角林在缩小瘤体体积方面的疗效取决于药物剂量、血药浓度、瘤体内 D2 受体密集度、药物与受体的结合比例以及两者之间亲和力。增大卡麦角林的初始剂量、加快药量递增幅度以及增加用药极量等方式来治疗,并不能加快肿瘤缩小的速度^[7],这可

收稿日期:2016-02-19;修回日期:2016-08-19

作者简介:熊元元(1985-),男,在读博士生,主要从事垂体腺瘤的基础和临床研究。

通讯作者:刘志雄(1969-),男,医学博士,主任医师、教授,博士生导师,主要从事中枢神经系统的各类肿瘤及脑外伤的临床研究。

能是由于较低剂量的卡麦角林与全部的 D2 受体结合而发挥最大的作用^[6,7]。Cho 等^[5]认为卡麦角林对 PRL 腺瘤瘤体体积缩小程度与给药时间长短有关,而与卡麦角林的剂量无关。这提示卡麦角林治疗 PRL 腺瘤的过程中,药物剂量与瘤体体积缩小的量效关系是非线性:在低剂量使用卡麦角林时,卡麦角林未与 D2 受体全部结合,随着药物剂量的增加,两者的结合率增加,疗效也随之增加;而当药物剂量增大到卡麦角林未与 D2 受体全部结合的程度后,如再增加药物剂量,此时疗效并不随之增加。如何个体化地调整 DA 的剂量和给药时间以最大程度地缩小肿瘤体积目前尚无明确的研究报道。

1.1.4 DA 治疗 PRL 腺瘤的时机 由于 DA 可显著地缩小 PRL 腺瘤,几乎达到手术切除相同的疗效。因而有学者提出:即使患者存在视觉障碍,卡麦角林仍可作为巨大 PRL 腺瘤的首选治疗,手术只在视力迅速下降或存在明显颅内高压时采用^[8]。

1.2 DA 治疗 PRL 腺瘤疗效的评定

1.2.1 血清 PRL 值对瘤体体积缩小的评定 DA 治疗 PRL 腺瘤后,瘤体的体积变化是否可用血清 PRL 值来预测疗效目前仍有争议。有人认为 DA 治疗 PRL 腺瘤时,血清 PRL 值稳定或下降而肿瘤增大的现象是很少见的,反复的 MRI 检查来监测肿瘤体积对于此类患者来说并非必不可少^[5]。而另一些学者则认为:血清 PRL 值的正常化与肿瘤体积的缩小并不是同步的,血清 PRL 值并不是预测瘤体体积变化规律的可靠指标^[7],而这种不同步化的原因目前尚不清楚。

1.2.2 影像学检查对瘤体体积变化的评定 DA 治疗 PRL 腺瘤后磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查结果可能预测疗效。Cho 等^[5]发现溴隐亭治疗 PRL 腺瘤 3 个月后,如肿瘤在 MRI 的 T1 增强像的强化信号减弱,预示后续治疗过程中肿瘤体积会明显缩小。Kurosaki^[10]用卡麦角林治疗了 10 例 PRL 腺瘤,随访过程中行 3.0 T MRI 检查,发现 10 例患者中的 6 例出现明显 T2 像低信号区,其中 4 例(4/6)治疗 1~4 月时肿瘤瘤体内出现大范围的 T2 低信号区,而后续的随访中发现这 4 例肿瘤体积均缩小 80% 以上。这种现象的原因尚不清楚,作者推断 MRI T2 信号的这种变化可能源于 DA 治疗后肿瘤弥漫的出血、纤维化或淀粉样蛋白堆积所致的瘤体脱水,可能是瘤卒中的表现,即:卡麦

角林治疗引起瘤内弥漫性出血导致 MRI T2 像中腺瘤瘤体呈低信号改变,而随后出现的肿瘤体积急剧缩小是瘤内血肿吸收的结果。

1.3 DA 治疗后瘤体体积缩小的变化规律

DA 治疗 PRL 腺瘤的过程中,不同瘤体部位的缩小时间顺序有一定的规律性^[5]:首先是鞍上部分的瘤体缩小,其次是突入蝶窦和鞍内部分的瘤体缩小,海绵窦区的肿瘤瘤体开始缩小发生于最后。

2 生长激素腺瘤的药物治疗

生长激素腺瘤(growth hormone-secreting pituitary adenoma, GH 腺瘤)目前首选手术治疗,药物治疗是作为术后残留、复发或无法手术的情况下的二线治疗方案。药物治疗可作为首选用于:①有手术禁忌;②术前短期应用,减少围手术的麻醉死亡率;③患者拒绝手术^[11]。目前 GH 腺瘤的主要治疗药物包括三类:①生长抑素类似物(somatostatin analogues, SSAs);②DA,主要是卡麦角林;③GH 受体抑制剂(pegvisomant);以前二者为主^[12]。

2.1 SSAs 治疗 GH 腺瘤的疗效

目前,在 GH 腺瘤的药物治疗中 SSAs 应用最为广泛,包括:奥曲肽(octreotide)及其长效制剂(octreotide LAR),兰瑞肽(lanreotide)及其长效制剂(lanreotide LAR)、帕瑞肽(pasireotide)等。SSAs 治疗 GH 腺瘤的基础是肿瘤细胞表达生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR),SSAs 与 SSTR 结合后(主要是 SSTR2, SSTR5),通过使肿瘤细胞发生凋亡、阻滞细胞周期,抑制血管生成而起到缩小肿瘤体积的作用^[13]。SSTR 分为 5 个亚型,90% 以上 GH 腺瘤表达 SSTR2、SSTR5 亚型,其次为 SSTR1、SSTR3、SSTR4,奥曲肽、兰瑞肽等药物与 SSTR2 结合力很高,与 SSTR5 结合力低,而帕瑞肽与 SSTR5, SSTR2 结合力均较高,SSAs 治疗 GH 腺瘤的效果取决于肿瘤细胞中 SSTR2 的数目^[13]。

2.1.1 SSAs 治疗 GH 腺瘤后瘤体体积缩小的比例和程度 50% 以上 GH 腺瘤患者经 SSAs 治疗后会出现瘤体体积缩小^[14-17]。Annamalai 等^[14]以 SSAs 治疗 30 例肢端肥大者 24 周后,93% 的病例出现肿瘤瘤体体积缩小,79% 的病例体积缩小幅度超过 20%。Petersenn 等^[16]采用长效帕瑞肽治疗 30 例肢端肥大症,1 例退出研究,其观察的 29 例患者中,58.6% (17/29) 的病例瘤体体积缩小超过 20%。

2.1.2 不同类型 SSAs 治疗 GH 腺瘤的疗效比较 奥曲肽长效制剂较普通制剂在缩小瘤体体积方

面的疗效更明显^[17]。而长效帕瑞肽和长效奥曲肽则差别不大,Colao 等^[19]以长效帕瑞肽和长效奥曲肽治疗 12 个月后肿瘤体积平均缩小率为 40% 和 38%。

2.1.3 SSAs 治疗 GH 腺瘤的疗效评价 血清激素测定值(GH、IGF-1)不能用于预测 SSAs 治疗后瘤体是否缩小及缩小的程度^[14,18]。瘤体体积缩小程度与 SSAs 给药时间长短正相关^[17]。

2.2 DA 治疗 GH 腺瘤的疗效

目前不推荐 DA 作为 GH 腺瘤的主要治疗手段,且不同研究机构报道的疗效差别较大^[20,21]。Sandret 等^[30]报道卡麦角林治疗成人 GH 瘤后有 34.7% (17/49) 的病例出现瘤体体积缩小。

2.3 DA 与 SSAs 合用治疗 GH 腺瘤的疗效

在长效奥曲肽治疗的肢端肥大病例中,加用卡麦角林后,两种药物同时治疗 6 个月,肿瘤体积明显缩小^[22],但此报道与其它研究的结果不一致^[14,16]。

2.4 GH 受体抑制剂治疗 GH 腺瘤的疗效

培维索孟(pegvisomant)是一种 GH 受体竞争性抑制剂,可阻断生长激素与靶器官受体的结合,抑制 GH 对靶器官的作用,药物本身并不影响肿瘤的生长,目前其主要用于控制 GH 腺瘤的内分泌症状和 IGF-1 的水平^[23]。

有报道指出培维索孟治疗肢端肥大症的过程中,约 2.2% ~ 10% 的 GH 腺瘤出现瘤体体积增大^[24,25],但研究这些病例后发现所有瘤体增大的病例在培维索孟治疗前 1 年内都有奥曲肽治疗史,因此推测这可能是 SSAs 致肿瘤体积缩小后,又停用出现的瘤体体积反弹,也可能是培维索孟影响了 GH、IGF-1 对下丘脑、垂体腺瘤的负反馈机制。而 Neggers 等^[26]在采用培维索孟治疗 GH 腺瘤的过程中就未出现瘤体增大的现象。

3 促肾上腺皮质激素腺瘤的药物治疗

3.1 SSAs 对促肾上腺皮质激素腺瘤的疗效

促肾上腺皮质激素腺瘤(ACTH-secreting pituitary adenoma, ACTH 腺瘤)主要表达 SSTR5,其次为 SSTR2, SSTR1, SSTR4, SSTR3^[13]。帕瑞肽是新一代的 SSAs,对 SSTR5 结合力和功能活性都较强,这决定了它可用于治疗 ACTH 腺瘤^[13,19]。Colao 等^[27]报道的一项 162 例库欣氏病患者参加的临床试验:两组 ACTH 腺瘤分别给予不同剂量帕瑞肽治疗,一组给药方案为:帕瑞肽 600 μg ,每天 2 次,另一组为:

900 μg ,每天 2 次,给药第 12 月时,600 μg 组肿瘤体积平均缩小 9.1%,而 900 μg 组为 43.8%,结果提示:帕瑞肽不仅对缩小 ACTH 腺瘤体积有效,而且瘤体体积缩小率与药物剂量有关。Simeoli 等^[28]研究了 8 例帕瑞肽治疗的 ACTH 腺瘤,以 600 ~ 1200 μg 每天 2 次的剂量治疗 6 个月后,62.5% (5/8) ACTH 腺瘤体积缩小超过 25%,12 个月后 100% (8/8) 的病例缩小超过 25%,并出现 1 例影像学上肿瘤完全消失的病例。

3.2 米非司酮治疗 ACTH 腺瘤的疗效

米非司酮(mifepristone)是一种糖皮质激素受体抑制剂,其对 ACTH 腺瘤的作用尚不明确。Fleseriu 等^[29]以米非司酮治疗 43 例 ACTH 腺瘤,7 例资料不完整,其余 36 例患者治疗 24 周后有 2 例出现缩小,4 例出现瘤体体积增大,30 例肿瘤体积保持不变。

4 促甲状腺激素腺瘤的药物治疗

目前发现促甲状腺激素腺瘤(TSH-secreting pituitary adenoma, TSH 腺瘤)也可表达 SSTR5, SSTR2^[30],因此 SSAs 也被用于治疗 TSH 腺瘤。Rimareix 等^[31]回顾了 7 例经 SSAs 治疗的 TSH 腺瘤,其中 4 例为单纯 TSH 腺瘤,3 例为 TSH/GH 混合腺瘤,在随访 1.8 ~ 20.8 年后发现 7 例中的 6 例出现肿瘤缩小,1 例缺影像学资料,治疗前肿瘤体积:2414 mm^3 ~ 4207 mm^3 ,治疗后为:1079 mm^3 ~ 1688 mm^3 。Fukuhara 等^[32]研究了 44 例 TSH 瘤中术前应用奥曲肽治疗的情况,其中短效奥曲肽治疗 19 例,长效奥曲肽治疗 24 例,因药物副作用退出研究 1 例,结果发现 23 例瘤体体积缩小。Varsseveld 等^[33]的结果类似,但出现了 1 例单纯应用 SSAs 治疗后 TSH 腺瘤消失的病例。

5 垂体腺瘤药物治疗的前景与展望

目前药物治疗对 PRL 腺瘤疗效最显著,但少数 PRL 腺瘤仍存在耐药现象,其机制尚不十分明确。生长抑素类似物对于生长激素腺瘤、促肾上腺素腺瘤的治疗有越来越多的研究,并作为手术后残留肿瘤或(和)预防复发的主要治疗手段。目前,奥曲肽口服制剂正在进行 III 期临床试验^[34],其治疗垂体生长激素瘤的疗效尚不清楚,需要更多的后续研究数据来明确。药物治疗功能性垂体腺瘤的过程中常出现耐药或难治性病例,可考虑替莫唑胺或表皮生长因子抑制剂-拉帕替尼(lapatinib),或可取得一效果,但此类研究报道数量有限,需进一步临床

研究数据^[35,36]。

参 考 文 献

- [1] Yutaka OKI. Medical Management of Functioning Pituitary Adenoma: An Update. *Neurol Med Chir*, 2014, 54(12): 958-965.
- [2] Wong AJ, Eloy JA, Couldwell WT, et al. Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. *Clin Neurosci*. 2015, 22(10): 1568-1574.
- [3] Yang MS, Hong JW, Lee SK, et al. Clinical management and outcome of 36 invasive prolactinomas treated with dopamine agonist. *J Neurooncol*, 2011, 104(1): 195-204.
- [4] Anagnostis P, Amidou F, Stergios A. et al. Long term follow-up of patients with prolactinomas and outcome of dopamine agonist withdrawal: a single center experience. *Pituitary*, 2012, 15(1): 25-29.
- [5] Cho KR, Jo KI, Shin HJ. Bromocriptine Therapy for the Treatment of Invasive Prolactinoma: The Single Institute Experience. *Brain Tumor Res Treat*, 2013, 1(2): 71-77.
- [6] Almalki M, Buhary B, Alzahrani S et al. Giant prolactinomas: clinical manifestations and outcomes of 16 Arab cases. *Pituitary*, 2015, (18): 405-409.
- [7] Rastogi A, Bhansali A, Dutta P, et al. A comparison between intensive and conventional cabergoline treatment of newly diagnosed patients with macroprolactinoma. *Clinical Endocrinology*, 2013, 79(3): 409-415.
- [8] Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, et al. Giant prolactinomas: are they really different from ordinary macroprolactinomas? *Endocrine*, 2016, 52(3): 652-659.
- [9] Arduc A, Gokay F, Isik S, et al. Retrospective comparison of cabergoline and bromocriptine effects in hyperprolactinemia: a single center experience. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38(4): 447-453.
- [10] Kurosaki M, Kambe A, Watanabe T, et al. Serial 3 T magnetic resonance imaging during cabergoline treatment of macroprolactinomas. *Neurological Research*, 2015, 37(4): 341-346.
- [11] Vallette S, Ezzat S, Chik C, et al. Emerging trends in the diagnosis and treatment of acromegaly in Canada. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 79(1): 79-85.
- [12] Broder MS, Chang E, Ludlam WH, et al. Patterns of Pharmacologic Treatment in US Patients with Acromegaly. *Curr Med Res Opin*, 2015, 26: 1-22.
- [13] Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol*, 2014, 52(3): R223-240.
- [14] Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(3): 1040-1050.
- [15] Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, et al. Tumor shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4): 1282-1290.
- [16] Petersenn S, Farrall AJ, De Block C, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, Phase II extension study. *Pituitary*, 2014, 17(2): 132-140.
- [17] Giustina A, Mazziotti G, Torri V, et al. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One*. 2012, 7(5): e36411.
- [18] Tutuncu Y, Berker D, Isik S, et al. (2012) Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary*, 2012, 15(3): 398-404.
- [19] Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3): 791-799.
- [20] Kasuki L, Neto LV, Gadelha MR. Cabergoline treatment in acromegaly: cons. *Endocrine*, 2014, 46: 220-225.
- [21] Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: A meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 1327-1335.
- [22] Suda K, Inoshita N, Iguchi G, et al. Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocr J*, 2013, 60(4): 507-515.
- [23] Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocrine-Related Cancer*, 2015, 22(5): 745-757.
- [24] Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pegvisomant in Combination With Long-Acting Somatostatin Analogs in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(10): 3644-3652.
- [25] Bernabeu I, Pico A, Venegas E, et al. Safety of long-term treatment with Pegvisomant: analysis of Spanish patients included in global ACROSTUDY. *Pituitary*, 2016, 19(2): 127-137.
- [26] Neggers SJ, de Herder WW, Feelders RA, et al. Conversion of daily pegvisomant to weekly pegvisomant combined with long-acting somatostatin analogs, in controlled acromegaly patients. *Pituitary*, 2011, 14(3): 253-258.
- [27] Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 914-924.
- [28] Simeoli C, Auriemma RS, Tortora F et al. The treatment with

pasireotide in Cushing's disease: effects of long-term treatment on tumor mass in the experience of a single center. *Endocrine*, 2015, 50(3):725-740.

- [29] Fleseriu M, Findling JW, Koch CA, et al. Changes in Plasma ACTH Levels and Corticotroph Tumor Size in Patients With Cushing's Disease During Long-term Treatment With the Glucocorticoid Receptor Antagonist Mifepristone. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(10):3718-3727.
- [30] Gatto F, Barbieri F, Castelletti L, et al. In vivo and in vitro response to octreotide LAR in a TSH-secreting adenoma: characterization of somatostatin receptor expression and role of subtype 5. *Pituitary*, 2011, 14(2):141-147.
- [31] Rimareix F, Grunenwald S, Vezzosi D et al. Primary Medical Treatment of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas by First-Generation Somatostatin Analogs: A Case Study of Seven Patients. *Thyroid*, 2015, 25(8):877-882.
- [32] Fukuhara N, Horiguchi K, Nishioka H, et al. Short-term pre-

operative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. *Endocrine Journal*, 2015, 62(1):21-27.

- [33] van Varsseveld NC, Bisschop PH, Biermasz NR, et al. A long-term followup study of eighteen patients with thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol*, 2014, 80(3):395-402.
- [34] Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, et al. Safety and Efficacy of Oral Octreotide in Acromegaly: Results of a Multi-center Phase III Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4):1699-1708.
- [35] Ceccato F, Lombardi G, Manara R, et al. Temozolomide and pasireotide treatment for aggressive pituitary adenoma: experience at a tertiary care center. *J Neurooncol*, 2015, 122(1):189-196.
- [36] Cooper O, Mamelak A, Bannykh S, et al. Prolactinoma ErbB receptor expression and targeted therapy for aggressive tumors. *Endocrine*, 2014, 46(2):318-327.

炎症反应在颅内动脉瘤发病机制中的研究进展

刘小飞 综述 廖勇仕[#], 段永红[#] 审校

南华大学附属第二医院, 湖南 衡阳 421001

摘要: 颅内动脉瘤 (intracranial aneurysm, IA) 是动脉壁的瘤状突起, 为临床上最常见的脑血管疾病之一。IA 发生发展受到多种危险因素影响, 炎症反应在其发生发展过程中发挥重要作用, 并可能与其破裂有关。机体可能在某些因素下介导多种炎症因子, 炎症细胞等诱发局部血管壁慢性炎症瀑布反应导致动脉瘤瘤壁病理基础改变, 促进动脉瘤的发生、发展和破裂。本文就炎症反应作为 IA 可能的发病机制作一综述。

关键词: 炎症反应; 颅内动脉瘤; 发病机制

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.022

颅内动脉瘤 (Intracranial aneurysm, IA) 是颅内动脉壁瘤样突起, 为临床上常见的高风险、高致残、高致死疾病之一。正常人中, IA 尸检发生率为 0.2% ~ 7.9%^[1], 破裂出血的发生率为 1%^[2]。然而目前对该病的发病机制尚未完全清楚, 主要有先天性血管壁发育不良和获得性退行性病变导致血管壁破坏理论。Virchow 最早提出炎症是颅内动脉

瘤的病因之一。Frosen 等^[3] 研究发现单核巨噬细胞在颅内动脉瘤壁中散在分布的浸润现象, 而炎性细胞浸润并非仅仅局限于动脉粥样硬化的局灶处, 认为炎症浸润是颅内动脉瘤壁中广泛存在的现象。炎症可能是 IA 发生发展的关键机制之一, 现对其综述如下。

基金项目: 湖南省卫计委医药卫生科研计划课题 B 类项目 (B2014-053)。

收稿日期: 2016-03-17; **修回日期:** 2016-07-15

作者简介: 刘小飞 (1989-); 男, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管疾病的研究。

通讯作者: 廖勇仕 (1963-); 男, 主任医师, 硕士生导师, 学士, 主要从事脑血管疾病的研究;

段永红 (1976-); 男, 副主任医师, 硕士, 主要从事脑血管疾病的研究。