

sis[J]. Am J Clin Nutr,2010,92(3):546-555.

[8] Baker RD,Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0—3 years of age) [J]. Pediatrics,2010,126(5):1040-1050.

[9] Mast AE,Blinder MA,Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content[J]. Am J Hematol,2008,83(4):307-310.

[10] Semmelrock MJ,Raggam RB,Amrein K,et al. Reticulocyte hemoglobin content allows early and reliable detection of functional iron deficiency in blood donors[J]. Clin Chim Acta,2012,413(7/8):678-682.

[11] Mast AE,Blinder MA,Lu Q,et al. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency[J]. Blood,2002,99(4):1489-1491.

[12] 冯戟,罗丹,马红雨. 网织红细胞血红蛋白含量诊断无贫血缺铁的临床价值[J]. 山东医药,2012,52(1):75-76.

[13] 陈卫文. 几种检测指标在早期诊断儿童铁缺乏中的比较分析[J]. 职业与健康,2005,21(6):837-838.

[14] 王智,陈激扬,采云. 隐性铁缺乏症 MCV、RDW 检测的临床意义[J]. 武警医学,2012,23(7):639-640.

[15] Buch AC,Karve PP,Panicker NK,et al. Role of red cell distribution width in classifying microcytic hypochromic anaemia[J]. J Indian Med Assoc,2011,109(5):297-299.

[16] Labbé RF,Vreman HJ,Stevenson DK. Zinc protoporphyrin:a metabolite with a mission[J]. Clin Chem,1999,45(12):2060-2072.

[17] Hastka J,Lasserre JJ,Schwarzbeck A,et al. Laboratory tests of iron status:correlation or common sense[J]. Clin Chem,1996,42(5):718-724.

• 综 述 •

动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的治疗进展

邓景成¹,赵 璐¹综述,赵士福²审校

(1. 南方医科大学第一临床医学院神经外科,广州 500515;2. 第三军医大学新桥医院神经科,重庆 400037)

关键词:蛛网膜下腔出血;血管痉挛,颅内;治疗
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.31.043

文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2013)31-3834-03

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage,SAH)是常见的脑血管疾患,其中 50%~80%由颅内动脉瘤破裂所导致。脑血管痉挛(cerebral vasospasm,CVS)是 SAH 最常见的高危并发症之一,其导致的迟发型脑缺血(delayed cerebral ischemia,DCI)为患者不良预后和死亡最主要的原因之一^[1-2],病死率为无血管痉挛者的 1.5~3 倍。随着其机制研究的深入,新的治疗方法不断出现,目前采用 3-H 疗法、尼莫地平成熟方法为基础,结合硫酸镁、内皮素受体拮抗剂的使用,适时选择使用手术和血管内治疗等综合治疗手段可取得良好预后。本文结合文献对动脉瘤性 SAH 导致的 CVS 的治疗进展综述如下。

1 药物治疗

1.1 3-H 疗法 3-H 即扩充血容量、升高血压和血液稀释以

[18] Yves B. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status[J]. Clin Chim Acta,2003,329(1/2):9-22.

[19] Berlin T,Meyer A,Rotman-Pikielny P,et al. Soluble transferrin receptor as a diagnostic laboratory test for detection of iron deficiency anemia in acute illness of hospitalized patients[J]. Isr Med Assoc J,2011,13(2):96-98.

[20] 尚清,王锐,吴月芳,等. sTfR 和 SI 对诊断妊娠妇女早期贫血的意义[J]. 中国妇幼保健,2010,25(20):2794-2795.

[21] Jain S,Narayan S,Chandra J,et al. Evaluation of serum transferrin receptor and sTfR ferritin indices in diagnosing and differentiating iron deficiency anemia from anemia of chronic disease[J]. Indian J Pediatr,2010,77(2):179-183.

[22] Malope BI,MacPhail AP,Alberts M,et al. The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status[J]. Br J Haematol,2001,115(1):84-89.

[23] Kamer B,Dóka E,Pasowska R,et al. The usefulness of soluble transferrin receptor (sTfR) in differentiating anemia occurring in young children[J]. Folia Histochem Cytobiol,2012,50(3):473-479.

[24] Castel R,Tax MG,Droogendijk J,et al. The transferrin/log(ferritin) ratio:a new tool for the diagnosis of iron deficiency anemia[J]. Clin Chem Lab Med,2012,50(8):1343-1349.

(收稿日期:2013-06-18 修回日期:2013-07-07)

提高脑灌注量、改善脑组织供血,达到减轻 DCI 目的,临床上已有较多应用^[2-4]。由于扩容升压较药物升压相对安全,同时又可以起到血液稀释的作用,故一般将其作为 3-H 疗法的第一步^[5]。扩容的具体指标尚有争议,有学者提出扩容时应使中心静脉压(CVP)≥8.8~10 mm H₂O 或 10~12 mm H₂O^[6-7]。血液稀释疗法是选用适当液体在行扩容的基础上,同时获得稀释血液的目的。有学者提出当红细胞比容维持在 33%~38%,可显著改善脑灌注压、增加脑组织氧供^[8]。但近期几项随机对照研究表明,扩容和血液稀释治疗没有取得较好的效果^[9],甚至产生不良结果,导致脑水肿增加、充血性心力衰竭、肾衰竭等并发症的风险,血红蛋白稀释可降低红细胞比容,导致血液携氧能力下降,反而加重局部脑缺血^[10-11]。升高血压

可改善脑血流量,但具体指标尚未确定,目前多主张在基础血压以上 10~20 mm Hg 或基础血压的 20%~30%^[7],临床上可选用多巴胺和去甲肾上腺素。血压升高会增加出血风险,应注意动脉瘤是否夹闭、心功能是否良好等因素。

1.2 钙离子通道阻滞剂 Ca^{2+} 通道阻滞剂目前已广泛应用,可以解除血管痉挛,相应的临床试验也支持其疗效^[1,12]。临床上多选用尼莫地平每次 40~60 mg,4~6 次/日,连用 21 d,可降低动脉瘤性 SAH 后不良转归和缺血性神经功能缺损者的比例,对于已经发生 CVS 的患者,尼莫地平可使神经功能缺损和死亡风险降低一倍。但研究也发现其难以逆转脑血管造影性中发现的 CVS,高剂量状态下,一些患者会出现低血压,反而会引起脑灌注降低,因此在使用时应确保血压无明显降低^[1,13]。

1.3 内皮素受体拮抗剂 内皮素受体拮抗剂具有较强扩张血管的作用,可缓解血管痉挛,是治疗血管痉挛最有前景的药物之一,目前临床常用药物是克拉生坦,其为内皮素-1A(Endothelin-1)受体拮抗剂,正处于临床试验阶段。在几项临床 II 期和 III 期试验发现,克拉生坦具有缓解 CVS 作用,但该试验并未明显降低缺血性脑损害发生的比例^[14],但总的来说,预后得到了一定程度的改善^[3,14-15]。目前暂无上市药物。

1.4 硫酸镁 硫酸镁在临床应用广泛,镁离子是钙离子的天然拮抗剂,具有舒张脑血管作用,近几年人们开始关注其在 CVS 治疗中的作用。临床试验表明静脉使用硫酸镁治疗 CVS 具有一定潜力,取得较好效果,但目前仍未取得一致结果^[2-4]。一项 III 期临床随机对照研究揭示,对 SAH 患者每日静脉给予 64 mmol/L 硫酸镁,连续 21 日,CVS 发生率显著降低,DCI 发生率降低,SAH 预后也显著提高,另有相关研究也支持其作用^[2-3]。目前硫酸镁尚未在临床 CVS 治疗中广泛应用,处于试验观察阶段。

1.5 其他药物 NO 具有强烈的扩血管作用,研究发现 SAH 后脑血管壁和脑室周围 NO 含量降低,提示其参与了 CVS 的形成机制^[2-3,16]。罂粟碱可抑制平滑肌细胞磷酸二酯酶的活性,引起血管平滑肌的扩张,改善脑灌注,已在临床广泛应用;另有学者发现西洛他唑与其作用机制相似,临床试验结果良好,可能具有防治 SAH 后 CVS 的作用^[17]。有研究提示他汀类药物对缓解 CVS 有益,虽结果并不一致^[18-19],在对多项小规模随机对照临床研究的集合分析后,提示其具有临床应用前景。另外针灸疗法、中草药如葛根素同样具有改善微循环及扩张脑血管等作用,从而预防和治疗 SAH 后 CVS,其远期疗效还有待进一步观察。

2 非药物治疗

2.1 手术治疗 SAH 后出血多少也影响 CVS 的发生,目前认为夹闭动脉瘤和清除颅内积血,可有效减少再出血的发生,改善预后^[2,21-22]。手术时机目前尚有争议,有学者认为早期手术(3 d)可解除再出血风险,降低病死率^[20]。另有学者对 1 000 多例动脉瘤患者进行了回顾性研究^[21],结果显示对入院时基础状况不佳的患者行早期手术可明显改善预后。所以,尽管晚期手术相对安全,但由于 SAH 后再出血发生率较高,部分患者可因再出血死亡,因此目前多主张早期手术^[2,21]。

2.2 动脉内栓塞治疗 动脉内栓塞是治疗动脉瘤和预防再出血的有效方法,能改善 SAH 预后,但对改善 CVS 尚缺乏随机对照临床评价,多数学者在对动脉瘤破裂颅内动脉瘤采用栓塞

治疗的研究中,取得了良好的临床效果^[2-3]。血管内治疗存在着与栓塞技术和材料相关的并发症,远期的治疗效果及最终的临床价值还有待于进一步研究。

2.3 脑室冲洗引流 患者发生 SAH 后,其脑脊液中的红细胞可分解产生氧合血红蛋白、前列腺素产物、胆绿素等物质,上述物质与迟发性 CVS 密切相关^[22],脑池冲洗引流可通过稀释及引流血肿,减少脑脊液中红细胞释放的化学物质浓度,从而预防 SAH 后 CVS,降低致残率,临床实践中应注意引流管梗阻以及预防感染等。

2.4 脑脊液引流或放脑脊液疗法 脑脊液引流可以降低脑脊液中红细胞分解物质对血管刺激,减少 CVS 发生^[23-24]。放脑脊液疗法同样可降低脑脊液中红细胞,减少其破坏释放物质对血管刺激,每次放脑脊液 10~20 mL,每周 2~4 次,可促进蛛网膜下腔血液吸收,缓解头痛,一定程度上减少 CVS 的发生,但应警惕脑疝、颅内感染和再出血的危险。此方法目前缺乏大规模、多中心、随机、对照研究支持。

3 展望

预防和改善 CVS 是 SAH 治疗的主要方向,其治疗效果依赖综合措施,如对 CVS 监测检测技术的发展、CVS 的及时诊断与规范化治疗、手术和栓塞技术的选择时机等。药物治疗上,内皮素受体拮抗剂、 Ca^{2+} 拮抗剂、NO 供体药物研发及硫酸镁合理使用具有良好前景。

参考文献:

- [1] Hirashima L, Endo S, Kato R, et al. Prevention of cerebrovasospasm following subarachnoid hemorrhage in rabbits by the platelet-activating factor antagonist, E5880[J]. *Neurosurg*, 2005, 84(5): 826-830.
- [2] Rabinstein AA, Lanzino G, Wijdicks EF. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(5): 504-519.
- [3] Muroi C, Seule M, Mishima K, et al. Novel treatments for vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *Curr Opin Care*, 2012, 18(1): 119-128.
- [4] Athar MK, Levine JM. Treatment options for cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(1): 37-43.
- [5] Kosty T. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update[J]. *Crit Care Nurs Q*, 2002, 28(1): 122-134.
- [6] Lestrang D. Pharmacologic treatment of vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a case study[J]. *Neurosci Nurs*, 2003, 35(6): 332-335.
- [7] Treggiari-Venzi M, Suter P, Romand J. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care[J]. *Neurosurgery*, 2011, 48(2): 249-262.
- [8] Oyama K, Criddle L. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Crit Care Nurse*, 2004, 24(1): 58-60.
- [9] Wolf S. Routine management of volume status after aneu-

ryasma subarachnoid hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2011,15(2):275-280.

[10] Sen J, Belli A, Albon H, et al. Triple-H therapy in the management of aneurismal subarachnoid hemorrhage[J]. Lancet, 2003,2(572):614-620.

[11] Muench E, Horn P, Bauhuf C, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage [J]. Crit Care Med, 2007, 35 (8):1844-1851.

[12] 陈劲草, 夏涛, 刘斌, 等. 脑池内灌注尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效分析[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2009,38(3):317-320.

[13] Romero CM, Morales D, Reccius A, et al. Milrinone as a rescue therapy for symptomatic refractory cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurocrit Care, 2009,11(2):165-170.

[14] Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial(CONSCIOUS-2)[J]. Lancet Neurol, 2011,10(7):618-625.

[15] Vergouwen MDI, Algra A, Rinke GJE. Endothelin receptor antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update[J]. Stroke, 2012,43(30):2671-2676.

[16] Fathi AR, Bakhtian KD, Pluta RM. The role of nitric oxide donors in treating cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. Acta Neurochir Supp, 2011,110(2):93-97.

[17] Murahashi T, Kamiyama K, Hara K, et al. The efficiency of cilostazol for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. No Shinkei Geka, 2013,41(5):393-400.

[18] Tseng MY. Summary of evidence on immediate statins therapy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2011,15(4):298-301.

[19] Shekhtman OD, Liava SS, Belousova OB, et al. Simvastatin efficacy in vasospasm treatment in patients after aneurysm SAH[J]. Vopr Neurokhir Burdenko, 2012, 76 (5):13-19.

[20] 王嘉伟, 高觉民, 黄玉杰, 等. 葛根素对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛相关血管活性因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012,32(2):164-167.

[21] Dumont AS, Crowley RW, Monteith SJ, et al. Endovascular treatment or neurosurgical clipping of ruptured intracranial aneurysms: effect on angiographic vasospasm, delayed ischemic neurological deficit, cerebral infarction, and clinical outcome[J]. Stroke, 2010,41(650):2519-2524.

[22] de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, et al. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature[J]. Neurosurgery, 2002, 50 (2):336-340.

[23] Dietrich HH, Dacey RG. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm[J]. Neurosurgery, 2000, 46 (5):517-530.

[24] Bardutzky J, Witsch J, Juttler E, et al. Early drain-outcome after early lumbar CSF-drainage in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2011,12(2):203-210.

(收稿日期:2013-06-04 修回日期:2013-07-15)

• 综 述 •

EBV 相关性胃癌发病机制的研究进展

刘 婕 综述, 唐世孝 审核

(泸州医学院附属医院消化内科, 四川泸州 646000)

关键词: EBV; 胃肿瘤; 发病机制
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.31.044 文献标识码: A 文章编号: 1671-8348(2013)31-3836-03

胃癌的发病率在世界范围内占恶性肿瘤的第四位^[1], 胃癌是男性肿瘤的第二死亡原因, 是女性肿瘤的第一死亡原因, 胃癌的病因学一直为国内外学者所重视, 认为可能与遗传、饮食、环境及生物等多种因素有关。EBV 与很多的恶性肿瘤有关, 如 Burkitt 淋巴瘤、经典的 Hodgkin 淋巴瘤、鼻咽癌、喉癌。其中 EBV 是引起胃癌的重要生物学因素之一, 尤其是胃腺癌, 1993 年 Tokunaga 等将经 EBER-ISH 证实胃癌细胞 EBER 阳性者定义为 EBV 相关胃癌, 很多学者对 EBV 的致癌机制进行

了大量的研究, 证明潜伏感染、细胞恶性转化及免疫逃逸可能是其致病的重要机制, 本文就 EBV 相关性胃癌的致病机制、诊治及预后等方面的研究进展综述如下。

1 EBV 的生物学特性

EBV 属 γ -1 疱疹病毒科, 含 184 k_p 双链 DNA, 其基因组约有 172 000 个碱基, 90% 以上的人在青春期前潜伏感染 EBV, 并成为终生携带者, 如宫颈癌患者人类乳头瘤状病毒 (HPV) 感染, 肝癌患者乙型肝炎的感染。在绝大多数发展中

作者简介: 刘婕 (1987~), 硕士, 主要从事胃肠肿瘤的研究。