

- ture[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2011, 18(4):428-437.
- [2] 陈锦云,周敏,陈文直,等. 超声消融子宫腺肌病中期临床疗效[J]. 中国超声医学杂志, 2011, 27(8):733-736.
- [3] 周应芳,白文佩. 子宫腺肌病诊断及治疗研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(2):142-144.
- [4] Levгур M. Therapeutic options for adenomyosis: a review [J]. Arch Gynecol Obstet, 2007, 276(1):1-15.
- [5] 王小霞,康佳丽,邵雪飞,等. GnRHa 对子宫腺肌病在位内膜细胞凋亡及 VEGF 分泌的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(1):72-75.
- [6] Akira S, Mine K, Kuwabara Y, et al. Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis[J]. Med Sci Monit, 2009, 15(1):CR1-4.
- [7] 彭超,周应芳. 子宫腺肌病的药物治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2006, 22(1):8-10.
- [8] Tamaoka Y, Orikasa H, Sumi Y, et al. Direct effect of danazol on endometrial hyperplasia in adenomyotic women: treatment with danazol containing intrauterine device[J]. Hum Cell, 2000, 13(3):127-133.
- [9] Mehasseb MK, Taylor AH, Pringle JH, et al. Enhanced invasion of stromal cells from adenomyosis in a three-dimensional coculture model is augmented by the presence of myocytes from affected uteri[J]. Fertil Steril, 2010, 94(7):2547-2551.
- [10] Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, et al. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance[J]. J Mol Endocrinol, 2000, 25(1):35-42.
- [11] 冷金花,郎景和. 子宫腺肌病的手术治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2006, 22(1):10-12.
- [12] 范引侠,吴静,彭慧霞. 子宫切除术后远期卵巢功能变化的临床观察[J]. 陕西医学杂志, 2002, 31(5):392-394.
- [13] 孟涛,周玉梅,宋君红,等. 非脱垂子宫行改良阴式切除术 613 例分析[J]. 实用妇产科杂志, 2006, 22(3):181-182.
- [14] 王弓力,邱骏,钟蕙芳,等. 不同途径子宫切除术的临床观察[J]. 中国临床医学, 2007, 14(4):598-600.
- [15] Byun JY, Kim SE, Choi BG, et al. Diffuse and focal adenomyosis: Mr imaging findings[J]. Radiographics, 1999, 19: S161-170.
- [16] 吴伟英,谭广平. 子宫腺肌瘤病灶切除手术联合孕三烯酮药物治疗子宫腺肌病 37 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(28):6882-6883.
- [17] 夏恩兰. 妇科内镜的发展及临床应用[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(8):502-505.
- [18] Bratschi HU. Hysteroscopic endometrial resection[J]. Contrib Gynecol Obstet, 2000, 20:121-136.
- [19] 陈春林,刘萍. 妇产科放射介入治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:22-27.
- [20] Proctor M, Latthe P. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, 5(4):85-86.
- [21] 李娟,温泽清. 子宫腺肌病的治疗进展[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(11):60-65.
- [22] 魏佑荣,黎克全,黄国华,等. 高强度聚焦超声消融子宫肌瘤及子宫腺肌病的临床疗效分析[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(12):1133-1136.
- [23] 邓凤莲,邹建中,孙立群,等. MRI 评价高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤对骶骨的影响[J]. 中国医学影像学杂志, 2008, 16(6):401-404.
- [24] Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, et al. Uterine artery embolization to treat uterine adenomyosis with or without uterine leiomyomata: results of symptom control and health-related quality of Life 40 months after treatment[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(3):523-529.
- [25] 陈春林,祝江红,刘萍,等. 子宫动脉栓塞治疗子宫腺肌病中长期疗效观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(6):434-437.

(收稿日期:2015-03-15 修回日期:2015-07-15)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.23.043

## 血管内皮生长因子 B 与脂代谢相关性研究进展\*

李瑛捷 综述, 邓华聪 审校

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400016)

【关键词】 血管内皮生长因子 B; 糖尿病, 2 型; 脂类代谢; 胰岛素抵抗

【中图分类号】 R363

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2015)23-3280-04

脂代谢紊乱不仅和糖代谢异常、肥胖、高尿酸血症发生相关,也是心血管疾病重要的危险因素<sup>[1]</sup>。脂代谢异常表现在循环血脂水平升高、脂类在非脂肪组织如肝脏、肌肉等过量储存,与胰岛素抵抗密切相关。脂类在骨骼肌、心肌等非脂肪组织中

异常沉积,不仅会干扰胰岛素信号通路,间接影响组织糖摄取的关键因子,从而导致机体胰岛素抵抗,还直接损害胰岛 β 细胞功能<sup>[2]</sup>。在糖尿病前期及已确诊糖尿病患者中,早期干预脂代谢有助于改善早期胰岛素分泌受损<sup>[3]</sup>。因此抗脂肪异位

沉积或许会带来治疗效益,但到目前为止,改善组织中脂肪异位沉积的药物非常少见。最近 Hagberg 等<sup>[4]</sup>证明了血管内皮生长因子 B(VEGF-B)与脂代谢密切联系,以 VEGF-B 为靶点可以缓解胰岛素抵抗和降低高血糖状态,对治疗糖尿病、预防心血管并发症等有重要意义。本文就 VEGF-B 与脂代谢相关性研究进展进行综述。

## 1 VEGF-B

VEGF-B 是血管内皮生长因子(VEGFs)家族中较晚发现的因子,家族成员还包括 VEGF(也称 VEGF-A)、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子(PLGF)<sup>[5]</sup>。VEGF-B 是大小约  $40 \times 10^3$  的糖蛋白,通过旁分泌的方式与其受体血管内皮细胞生长因子受体 1(VEGFR-1)及神经激肽-1(NRP1)引起一系列反应<sup>[6]</sup>。VEGF-B 主要表达在能量代谢旺盛的组织,包括心脏、骨骼肌、褐色脂肪组织(BAT)<sup>[7]</sup>。不同于家族成员 VEGF-A、PLGF 是在血管生成、调控血管通透性、内皮收缩性方面发挥重要作用,VEGF-B 在血管调控方面的作用还不明确。Bello-mo 等<sup>[8]</sup>将健康小鼠进行 VEGF-B 基因敲除后心脏大小缩减,在实验性介导心肌梗死及心肌缺氧后,VEGF-B 基因敲除组的小鼠血管修复功能障碍;VEGF-B 可诱导冠脉内皮细胞增殖、参与卵巢、前列腺、结直肠肿瘤血管的形成<sup>[9]</sup>。另外 VEGF-B 有促进神经细胞分化、修复的作用<sup>[10]</sup>。

Karpanen 等<sup>[11]</sup>在转基因小鼠心肌组织特异性的过表达 VEGF-B,发现小鼠心肌细胞肥大及心脏组织神经酰胺沉积,且心肌肥大与血管生成无明显关联,并且发现脂毒性相关的线粒体结构改变及溶解,提示 VEGF-B 可能参与脂代谢。Hagberg 等<sup>[4]</sup>利用定量聚合酶链反应发现 VEGF-B 基因表达模式与线粒体代表基因——NADH 脱氢酶 1  $\alpha$  亚型 5(NADH dehydrogenase 1  $\alpha$  subcomplex 5, Nadufa5),色素细胞 C 体细胞(cytochrome c somatic, Cyps)相似,并且与其他线粒体基因一起受到过氧化物酶体增值物激活受体  $\gamma$  辅助激活子  $\alpha$  ( $\alpha$ PPAR- $\gamma$  co-activator 1  $\alpha$ )调控。VEGF-B 与线粒体基因的共同调控与线粒体氧化调控脉管系统的能量摄取建立了信号桥梁,证实了 VEGF-B 在 VEGFs 家族中独特的作用,即能量代谢。

## 2 VEGF-B 与脂代谢

能量代谢活跃的外周组织,如心脏、骨骼肌及 BAT,依靠脂肪酸作为主要的能量来源,具有一套能够摄取脂肪酸的供能系统。绝大多数食物源性脂类由长链脂肪酸(long-chain fatty acids, LCFAs)构成,在血液循环中以三酰甘油-脂蛋白形式转运,而中短链脂肪酸在食物中并不常见且不需要主动运输来透过生物膜<sup>[12]</sup>。三酰甘油在外周组织被其内皮腔面的脂肪酶水解而形成游离脂肪酸。LCFAs 转运至组织是基于内皮的饱和性、底物选择性的主动运输机制<sup>[13]</sup>。那么这些组织的内皮则可以看成一个紧密的生理屏障来控制组织对于 LCFA 的摄取。已知的促进 LCFAs 转运入组织细胞的蛋白质包括:脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport proteins, FATP)1~6,清道夫受体 CD36,细胞内脂肪酸结合蛋白(intracellular fatty acid binding protein, FABPs)<sup>[13]</sup>。

VEGF-B 最近被发现具有介导组织内皮细胞摄取 LCFAs 的特殊作用,下游信号即 FATP3 和 FATP4<sup>[4]</sup>。在细胞实验中,内皮细胞 VEGF-B 的表达可增加 FATPs 的 mRNA 及蛋白表达。为了证实这一点,分别从正常小鼠及 VEGF-B 基因

敲除的小鼠中分离出心脏和 BAT 中的内皮细胞,发现 FATP3 和 FATP4 的表达出现显著差异。另外,缺少 VEGFR1 和 Nrp1 的小鼠心肌细胞减少表达 FATP3、FATP4,说明两者对于 VEGF-B 信号传导的重要性<sup>[14]</sup>;且 VEGF-B-FATP 信号通路依赖磷脂酰肌醇-3-羟激酶通路(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)。随即通过荧光标记追踪 LCFAs 及核磁显示影等技术,发现 VEGF-B 基因敲除的小鼠心脏、骨骼肌和 BAT 对脂类的摄取相比较于正常小鼠显著减少,而白色脂肪组织(WAT)中脂类增多。WAT 是生理性储存大量脂类的器官,脂类在非脂肪组织沉积会对机体带来不良影响(第 3 部分讨论)。实验者认为这一现象更好地解释了 VEGF-B 调控脂类分布的能力。Karpanen 等<sup>[11]</sup>的研究中也意外发现高表达 VEGF-B 的转基因大鼠心脏组织神经酰胺沉积及外周三酰甘油水平下降、心肌线粒体功能障碍及死亡。以上研究都证实了 VEGF-B 调控外周组织器官对与脂类的摄取,进而改善脂质的分布。

## 3 VEGF-B 与胰岛素抵抗

高脂饮食诱发的肥胖小鼠及糖尿病模型小鼠骨骼肌、心肌组织表达 VEGF-B 较健康小鼠显著增多,提示以 VEGF-B 介导脂肪酸转运机制作为新的靶点在干预异位脂肪沉积、糖尿病病理过程有积极的前景<sup>[4]</sup>。将肥胖及糖尿病模型小鼠中的一部分进行 VEGF-B 基因敲除,VEGF-B 敲除组小鼠表现出空腹及餐后血糖降低,且外周胰岛素定量并无明显差异;油红 O 细胞染色、计数显示 VEGF-B 敲除组小鼠骨骼肌及心肌中脂类沉积降低,肝脏中脂类无差异;给予小鼠体内注射同位素标记的脱氧葡萄糖(18F-labelled deoxyglucose, 18FFDG),以正电子成像技术(PET)显示出基因敲除组小鼠骨骼及心肌对于 18FFDG 的摄取显著提高<sup>[15]</sup>。另外,VEGF-B 基因敲除的小鼠表现出葡萄糖转运体 4(glucose transporter, GLUT4)表达增多。糖类摄取增多及水平脂质下降可能是一种能量代谢转换机制,因此 VEGF-B 对脂类、糖类分布的作用可能基于上述能量转换机制<sup>[16]</sup>。目前没有足够证据直接说明 VEGF-B 是否影响糖代谢。

VEGF-B 与胰岛素抵抗联系的机制可能正是基于脂肪酸异位沉积产生的系列影响:(1)抑制葡萄糖入胞:下调肌细胞内 6-磷酸葡萄糖(glucose-6-phosphate, G6P)水平,从而抑制葡萄糖磷酸化<sup>[16]</sup>;葡萄糖进入细胞内要借助 GLUT,也是葡萄糖摄取的限速步骤,FFA 则抑制胰岛素诱导的 GLUT 活动<sup>[17]</sup>。在肌肉与脂肪组织上葡萄糖入胞是由 GLUT4 完成,而 2 型糖尿病患者胰岛素诱导的 GLUT4 迁移受损;(2)干扰胰岛信号:Dresner 等<sup>[17]</sup>证实高脂灌注会抑制胰岛素受体底物 1(IRS1)磷酸化和 PI3K 活性。在对 20 位糖尿病患者胞内脂质含量(IMCL)与胰岛素作用的关系研究中发现,骨骼肌细胞内高脂质含量的个体其 PI3K 活性减低、胰岛素信号转导缺陷,因此肌肉内脂肪堆积可能是引起骨骼肌胰岛素抵抗的一个重要的病理机制<sup>[18]</sup>;(3)诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡:高脂肪酸水平刺激神经酰胺分泌诱导一氧化氮合酶(iNOS)产生,从而使 DNA 受损引起细胞凋亡<sup>[17]</sup>;VEGF-B 敲除组的小鼠的胰岛大体学表明胰岛细胞死亡减少,修复了胰岛素和胰高血糖素储存<sup>[15]</sup>;(4)脂类毒性中间产物(神经酰胺、甘油二酯等)在骨骼肌、肝脏等器官中沉积与胰岛素抵抗发生密切关联。

## 4 VEGF-B 与 2 型糖尿病

病理性脂肪堆积损伤胰岛素信号通路,引起胰岛素抵抗,

从而最终发展为 2 型糖尿病。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发生的中心环节,与一系列病理过程相关,包括血脂紊乱、高血压、动脉粥样硬化、认知功能障碍等。Hagberg 等<sup>[15]</sup>给予糖尿病模型小鼠特异性结合 VEGF-B 的中和抗体从而药理性抑制 VEGF-B,发现糖尿病小鼠骨骼肌脂类沉积缓解,同时也减轻了胰岛素抵抗及高血糖状态。药理性抑制 VEGF-B 延缓了糖尿病前期小鼠向糖尿病发展。田景伦等<sup>[3]</sup>临床研究表明调脂药物可以纠正新诊断糖尿病患者的糖脂代谢,特别表现在治疗 6 周后患者早期胰岛素分泌功能得到不完全恢复。因此 VEGF-B 可能是一个治疗糖尿病的新的靶点。

以 VEGF-B 为靶点治疗糖尿病也存在一些问题。研究中不管是 VEGF-B 基因敲除还是药理性抑制其水平的小鼠虽然血脂紊乱及高血糖状态得到改善,但小鼠的体质量和 WAT 质量增加。一种解释是脂肪分流效应,即被抑制转运到骨骼肌、心脏组织及 BAT 的脂肪酸进入 WAT。体质量增加与脂肪组织含量增多是与胰岛素抵抗密切关联的。这与抗糖尿病药物噻唑烷二酮类(TZDs)看上去有类似作用:增强胰岛素敏感性,但增加体质量和脂肪组织质量。这种看似矛盾的药理作用,其实其通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )改善了脂肪细胞的质量——降低脂肪组织炎症反应、上调胰岛素增敏因子脂联素<sup>[19]</sup>。因为脂肪细胞生理功能包含上调控糖摄取基因和促脂类合成,VEGF-B 与 FATP 的信号传导的上游即 PPAR- $\gamma$ ,因此以 VEGF-B 为靶点产生的脂质分流效应是否与脂肪细胞功能改变相关还需要进一步研究。已有研究显示,人体质量增加与 WAT 中 VEGF-B 水平负相关<sup>[20]</sup>。Lu 等<sup>[21]</sup>研究中表明抑制 VEGF-A 表达的小鼠保护了高脂饮食带来的肥胖,与上调 WAT 中 VEGF-B 的水平相关。并且,Kubota 等<sup>[22]</sup>研究指出血管内皮似乎有通过调节血管炎症、转移外周胰岛素至组织液来控制机体胰岛素抵抗。但抑制 VEGF-B 是否会影响内皮系统这一功能尚不清楚。

## 5 VEGF-B 临床应用及展望

VEGF-B 临床相关研究的直接证据较为缺乏。VEGF-B 在糖尿病或者血脂代谢紊乱疾病中否是一个危险因素还需要流行病学的统计调查。将 VEGF-B 作为靶点抗血脂紊乱或糖尿病是否会加重糖尿病并发症周围神经病变有待深入研究。Sun 等<sup>[23]</sup>一项包含 240 人的横断面对照研究中,发现外周 VEGF-B 水平在糖尿病同健康人群中无明显差异,血清 VEGF-B 水平与胰岛素抵抗、胰岛储备、高/低密度脂蛋白无显著关联。但在 2 型糖尿病患者群中,VEGF-B 水平与 C 反应蛋白、总胆固醇以及三酰甘油有关联。回归分析说明 VEGF-B 水平与糖尿病视网膜病变、外周神经病变显著相关,与大血管病变无关。研究强调了高 VEGF-B 水平与高脂状态及靶器官受损关联。

VEGF-B 是一个内皮特异性上调脂肪转运蛋白从而调节组织器官对于脂肪酸摄取、参与能量代谢的关键因子。关于 VEGF-B 与脂代谢关系的研究,表明 VEGF-B 作为靶点开展治疗具有潜在价值,或许对脂代谢紊乱、糖尿病、肥胖等疾病会带来受益。但目前,相关研究多处于分子细胞、动物的局限性机制研究,多方面作用的机制研究,以及临床相关性研究尚需开展。

## 参考文献

[1] Keenan T, Blaha M, Nasir K, et al. Hyperuricemia pre-

dicts increased systemic inflammation, dyslipidemia, and hepatic steatosis independent of obesity and metabolic syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(13S): E1776.

- [2] Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism [J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2267-2277.
- [3] 田景伦,周仕龙,王小红,等. 调脂治疗对 2 型糖尿病伴脂代谢异常患者早期胰岛素分泌改善作用的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(4): 312-314.
- [4] Hagberg CE, Falkevall A, Wang X, et al. Vascular endothelial growth factor B controls endothelial fatty acid uptake [J]. *Nature*, 2010, 464(7290): 917-921.
- [5] Shibuya M. Structure and function of vegf/vegf-receptor system involved in angiogenesis [J]. *Cell Struct Funct*, 2001, 26(1): 25-35.
- [6] Aase K, Lymboussaki A, Kaipainen A, et al. Localization of VEGF-B in the mouse embryo suggests a paracrine role of the growth factor in the developing vasculature [J]. *Dev Dyn*, 1999, 215(1): 12-25.
- [7] Li X, Aase K, Li H, et al. Isoform-specific expression of VEGF-B in normal tissues and tumors [J]. *Growth Factors*, 2001, 19(1): 49-59.
- [8] Bellomo D, Headrick JP, Silins GU, et al. Mice lacking the vascular endothelial growth factor-B gene (*Vegfb*) have smaller hearts, dysfunctional coronary vasculature, and impaired recovery from cardiac ischemia [J]. *Circ Res*, 2000, 86(2): E29-35.
- [9] Gunningham SP, Currie MJ, Han C, et al. Vascular endothelial growth factor-B and vascular endothelial growth factor-C expression in renal cell carcinomas: regulation by the von Hippel-Lindau gene and hypoxia [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(7): 3206-3211.
- [10] Sun Y, Jin K, Childs JT, et al. Vascular endothelial growth factor-B (VEGFB) stimulates neurogenesis: evidence from knockout mice and growth factor administration [J]. *Dev Biol*, 2006, 289(2): 329-335.
- [11] Karpanen T, Bry M, Ollila HM, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor-B in mouse heart alters cardiac lipid metabolism and induces myocardial hypertrophy [J]. *Circ Res*, 2008, 103(9): 1018-1026.
- [12] Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL, et al. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1): 1-8.
- [13] Glatz JF, Luiken JJ, Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(1): 367-417.
- [14] Lähteenvuo JE, Lähteenvuo MT, Kivelä A, et al. Vascular endothelial growth factor-B induces myocardium-specific angiogenesis and atherogenesis via vascular endothelial growth factor receptor-1 and neuropilin receptor-1-dependent mechanisms [J]. *Circulation*, 2009, 119(6): 845-

856.

[15] Hagberg CE, Mehlem A, Falkevall A, et al. Targeting VEGF-B as a novel treatment for insulin resistance and type 2 diabetes[J]. Nature, 2012, 490(7420): 426-430.

[16] Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance[J]. Physiol Rev, 2007, 87(2): 507-520.

[17] Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity[J]. J Clin Invest, 1999, 103(2): 253-259.

[18] Virkamäki A, Korsheninnikova E, Seppälä-Lindroos A, et al. Intramyocellular lipid is associated with resistance to in vivo insulin actions on glucose uptake, antilipolysis, and early insulin signaling pathways in human skeletal muscle[J]. Diabetes, 2001, 50(10): 2337-2343.

[19] Festuccia WT, Blanchard PG, Turcotte V, et al. Depot-specific effects of the PPAR $\gamma$  agonist rosiglitazone on adipose tissue glucose uptake and metabolism[J]. J

Lipid Res, 2009, 50(6): 1185-1194.

[20] Tinahones FJ, Coin-Araguez L, Mayas MD, et al. Obesity-associated insulin resistance is correlated to adipose tissue vascular endothelial growth factors and metalloproteinase levels[Z]. BMC Physiol, 2012, 12: 4.

[21] Lu X, Ji Y, Zhang L, et al. Resistance to obesity by repression of VEGF gene expression through induction of brown-like adipocyte differentiation[J]. Endocrinology, 2012, 153(7): 3123-3132.

[22] Kubota T, Kubota N, Kumagai H, et al. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle[J]. Cell Metab, 2011, 13(3): 294-307.

[23] Sun CY, Lee CC, Hsieh MF, et al. Clinical association of circulating VEGF-B levels with hyperlipidemia and target organ damage in type 2 diabetic patients[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2014, 28(2): 225-236.

(收稿日期: 2015-02-08 修回日期: 2015-07-16)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.23.044

## 脑出血早期血肿扩大的诊治进展\*

黄远军<sup>1,2</sup>, 李琦<sup>1</sup>综述, 谢鹏<sup>1,2 $\Delta$</sup> 审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学神经科学中心, 重庆 400016)

[关键词] 脑出血; 血肿; 神经系统; 预后

[中图分类号] R743.34

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)23-3283-03

自发性脑出血 (intracerebral haemorrhage, ICH) 约占所有急性卒中的 15%<sup>[1]</sup>, 其治疗对于全世界来说都是一个重大的公共健康负担。早期血肿扩大在 ICH 患者中占有显著比例<sup>[2]</sup>, 其与 ICH 患者的预后不良有着密切关联。颅脑 CT 扫描作为评价 ICH 治疗效果的首选方法, 应尽可能早地进行检查。CT 血管造影术 (CTA) 是用于早期血肿扩大预测的一个可靠影像学手段<sup>[3]</sup>。血压的管理在理论上可以限制血肿增长, 是目前被循证医学证明的治疗方式。本文就国内外近年来对有关于早期血肿扩大的评估、发生机制、危险因素、治疗等方面的研究进行如下综述。

### 1 早期血肿扩大的定义

目前对于早期血肿扩大的定义主要基于最初的 CT 扫描测量基线血肿体积 (V<sub>1</sub>) 和随后 24~72 h 的 CT 扫描测量随访血肿体积 (V<sub>2</sub>) 的比较。通过对 103 例 ICH 患者的研究, Brott 等<sup>[2]</sup>将 (V<sub>2</sub>-V<sub>1</sub>)/V<sub>1</sub> > 33% 视为早期血肿扩大。根据这个定义, 在他们的研究中有 38% 的 ICH 患者在发病后的第 1 个 24 h 血肿扩大超过 33%。对 817 例 ICH 患者的研究后, Brouwers 等<sup>[4]</sup>定义早期血肿扩大为 (V<sub>2</sub>-V<sub>1</sub>) ≥ 6 mL 或 V<sub>2</sub>/V<sub>1</sub> ≥ 1.4。根据他们的定义, 在他们的研究中有 20% 患者出现早期

血肿扩大。这两种定义目前已经得到了全世界的普遍认可, 在许多大型随机对照试验中, 均使用 24 h 内血肿增加体积大于 33% 或超过 6 mL 为早期血肿扩大的定义。

### 2 血肿扩大的影像学诊断

**2.1 ICH 的常用检查** ICH 是一种有着高发病率和病死率的常见疾病<sup>[1]</sup>。早期的诊断和治疗极其重要, 仅靠临床症状和体征很难和缺血性脑卒中及时鉴别。CT 是区分缺血性与出血性卒中和治疗 ICH 的效果评价的首选方法, 已经成为常用的急性 ICH 的检测方法。磁共振成像 (MRI) 也能进行合理的初步评估, MR 序列可用于早期鉴定出血, 且 T<sub>2</sub> 加权梯度回波和磁敏感成像序列 (SWI) 检测脑微出血比 CT 更为敏感, MRI 与 CT 相比能够更为敏感地了解继发性 ICH 的原因, 包括动静脉畸形、脑淀粉样变性和肿瘤卒中<sup>[5]</sup>。然而, 因 MRI 成本、检查所费时间和可用性, 限制了其在紧急 ICH 时的使用。最初的血肿量是 30 d 病死率最重要的预测因子<sup>[6]</sup>, CT 广泛用于评估血肿的体积。迄今为止, 有许多种方法被用来测量血肿体积, 其中临床上最常用的是 ABC/2 法<sup>[7]</sup>。

**2.2 CTA 和 CT 增强扫描** CTA 被越来越多地用于 ICH 的诊断和预后判断。它可便利地用于发现 ICH 有无血管异常,