

- an inhibitor of osteosarcoma stem cells in vitro[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(4): 2534–2540.
- 17 Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing[J]. Nature, 2007, 448(7155): 767–774.
- 18 Zakian VA. Telomeres: the beginnings and ends of eukaryotic chromosomes[J]. Exp Cell Res, 2012, 318(12): 1456–1460.
- 19 Nakashima H, Nishida Y, Sugiura H, et al. Telomerase, p53 and PCNA activity in osteosarcoma[J]. Eur J Surg Oncol, 2003, 29(7): 564–567.
- 20 Hu Y, Bobb D, He J, et al. The HSP90 inhibitor alvespimycin enhances the potency of telomerase inhibition by imetelstat in human osteosarcoma[J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(6): 949–957.
- 21 Liu M, Wang D, Li N. Che-1 gene silencing induces osteosarcoma cell apoptosis by inhibiting mutant p53 expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 473(1): 168–173.
- 22 Velletri T, Xie N, Wang Y, et al. P53 functional abnormality in mesenchymal stem cells promotes osteosarcoma development[J]. Cell Death Dis, 2016, 7: e2015.
- 23 Ye S, Shen J, Choy E, et al. p53 overexpression increases chemosensitivity in multidrug-resistant osteosarcoma cell lines[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 77(2): 349–356.
- 24 Zhao S, Kurenbekova L, Gao Y, et al. NKD2, a negative regulator of Wnt signaling, suppresses tumor growth and metastasis in osteosarcoma[J]. Oncogene, 2015, 34(39): 5069–5079.
- [收稿日期 2016-06-12][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

脑血管支架植入术围手术期脑出血的研究进展

秦柱贵(综述), 钟维章(审校)

基金项目: 广西医疗卫生重点科研课题(编号:重2011115)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院神经内科

作者简介: 秦柱贵(1989-),男,在读硕士研究生,研究方向:缺血性脑血管病的发病机制及防治。E-mail:qinzhu88@163.com

通讯作者: 钟维章(1962-),男,大学本科,学士学位,主任医师,研究方向:缺血性脑血管病的发病机制及防治。E-mail:zhongwzh@163.com

【摘要】近年来随着脑血管支架在临床上的应用越来越广泛,支架植入术围手术期并发症成为每个神经介入医师和患者所关心的问题。围手术期脑出血是最为严重的并发症,一旦发生致死率极高。该文就脑血管支架植入术围手术期脑出血的发生机制以及预防方法作一综述。

【关键词】支架; 围手术期; 出血; 综述

【中图分类号】R 743.34 【文献标识码】A 【文章编号】1674-3806(2016)10-0944-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.10.33

Progress in the perioperative cerebral hemorrhage of cerebrovascular stenting QIN Zhu-gui, ZHONG Wei-zhang. Department of Neurology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

【Abstract】In recent years, with the cerebrovascular stenting used in clinic widely, perioperative complications of stenting have become common concerns to the neurointerventional physicians and the patients. Perioperative cerebral hemorrhage is the most serious complication, as the death rate is extremely high. The mechanism and prevention of perioperative cerebral hemorrhage of cerebrovascular stenting are reviewed in this paper.

【Key words】Stenting; Perioperative period; Hemorrhage; Review

脑卒中是导致死亡的第二大原因,每年的死亡人口中约有10%是由于脑卒中引起^[1]。目前对于颅内动脉缺血性脑卒中的治疗方法主要有药物治疗和支架植入联合药物治疗,颅外段颈内动脉还可选择颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy,CEA)。

2016年发布的无症状性颈动脉疾病试验^[2](ACT-1)分析5年1453例患者颈内动脉支架置入术(carotid artery stenting,CAS)和CEA的联合终点事件发生率(3.8% vs 3.4%),差异无统计学意义。同时期的Brott等^[3]回顾分析了10年共2502例患者终

点事件发生率(CAS11.8% vs CEA9.9%)。两项大型研究认为CAS安全有效。但是颅内动脉多中心前瞻性研究认为支架植入和单纯药物治疗无论是近期终点事件(14.7% vs 5.8%)还是经历了平均32.4个月随访后的终点事件(23% vs 15%),单纯药物治疗加以严格的危险因素干预效果要优于支架植入加药物治疗^[4,5]。所以控制围手术期卒中事件,提高手术效果十分重要,尤其是出血性卒中一旦发生将带来灾难性后果。关于脑血管支架植入术围手术期出血发生率,各机构报道各不相同。CAS围手术期出血发生率为0.6%~1.7%^[6~8],颅内动脉支架术后出血发生率为2.2%~3.4%^[9,10]。其出血的原因总结起来主要包括技术性原因、高灌注以及血管异常,其中技术性原因引起的出血占了最大的一部分。在一项入选了433例患者的回顾性研究^[11]中,发生出血性卒中的病例为8例(1.8%),其中5例主要为术者手术操作中导致血管损伤引起的出血,可见技术学习曲线对减少出血并发症的重要意义,相反SAMMPRIS(aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis)研究并没有因为入组患者多而并发症随之下降正与此相关。

1 技术性原因导致脑出血

1.1 球囊或支架偏大 由于脑血管大部分都漂浮在脑脊液中,周围缺少组织的固定,与外周血管相比血管壁又比较薄弱,血管一旦破裂不容易止血,外力冲击也容易穿破血管。由于球囊或支架选择的直径太大,在球囊预扩的过程中或者球囊扩张支架释放的过程中直接导致血管破裂引起脑出血以及蛛网膜下腔出血^[12~14],球囊扩张和支架植入后造影发现造影剂外渗即可明确诊断。在国内一项357例脑动脉支架植入术围手术期出血患者的研究中,发生脑出血5例,其中因球囊或支架直径选择过大导致的脑出血3例(60%)^[12]。术前使用高分辨率磁共振、多角度脑血管造影检查对准确评估血管形态以及管径大小有着十分重要的作用^[15,16],因此选择比目标血管略小的球囊对于减少此类脑出血十分重要。

1.2 球囊或支架释放太快 不同的球囊所能承受的压力不一样,无论是自膨支架释放前球囊对狭窄部位的预扩还是球囊扩张支架释放时的扩张,压力都必须控制在许可范围内,扩张过程中扩张速度太快导致的血管破裂出血并不少见^[12],鉴于脑血管狭窄多为动脉粥样硬化性斑块所致、质地较硬,一步到位地追求无残余狭窄的扩张很容易导致血管破

裂,相反小压力分次扩张不求过分完美则能大大地减少血管破裂出血的可能性。

1.3 导丝移动导致血管穿破 脑血管因为缺少周围组织的支撑加之血管中、外膜较外周血管要脆弱得多,虽然目前使用的导丝已经十分柔软,但是导丝属于金属材料,特别是导丝头部因为柔软在输送过程中很容易打弯,导丝在伸直过程中因为“弦弓效应”易穿破脑血管引起术中出血。有报道指出在194例颅内支架植入术中,4例患者发生了血管穿破事件,其发生率达到了2%^[13]。因此手术操作中始终保持导丝头在视野范围内,一旦出现打弯及时释放张力可有效减少导丝穿破血管几率^[17]。支架导丝固定释放支架的过程中,支架释放的张力会使得导丝微动,此时如果导丝头处在脑血管转弯路段很容易致血管穿破引起出血,应充分了解血管的形态,尽量避免支架导丝处于血管转弯处,在输送支架和球囊时操作应该轻柔,不要粗暴操作^[16]。

1.4 手术时间过长 脑血管支架植入术在临床上应用的时间不长,许多技术性手段需要改善,更有一些医学机构由于新引入脑血管支架植入术,技术不成熟,血管内操作反反复复,不仅损伤血管内膜,手术时间延长更易加重血脑屏障损伤,导致围手术期脑出血^[18]。因此脑血管支架植入术应该在病员充足的高通量医学机构开展,同时加强人员的培训十分必要。

2 高灌注导致脑出血

高度狭窄的脑血管,其远端的供血区长期处于灌注不足,血管在这种状态下会出现自身调节功能障碍,一旦血管开通后,血管收缩功能障碍不能及时调节血流量^[19,20],当脑血流灌注超过基线水平100%,即为高灌注状态。脑梗死而非短暂性脑缺血发作、高度狭窄、高龄、脑白质疏松和高血压被认为是颅外段颈内动脉术后的高灌注危险因素^[21,22],这个结论同样可以用于预测颅内动脉支架植入术后高灌注的发生^[23]。新发脑梗死尤其是大面积脑梗死对手术时机的把握十分重要,有专家建议在脑梗死4周后实行手术可降低高灌注造成的围手术期脑出血发生率^[16]。对于高度狭窄的血管,解除血管狭窄50%以上者,不需要追求影像学上的完美,也可以减少术后高灌注的发生^[12]。此外,术后的高血压和糖尿病被认为是高灌注综合征的主要危险因素^[24],高血压破坏本已经受损的血脑屏障,导致渗出和脑细胞水肿,重者可引起严重脑出血,术后控制血压在120 mmHg左右较为合适^[12]。糖尿病患者发生高灌注的机制可

能是高血糖引发的氧化应激损伤血管壁,继而造成血脑屏障的破坏,容易引起围手术期脑出血的发生^[24],术前控制血糖在正常范围可有效降低脑出血发生率。

3 血管自身因素导致脑出血

烟雾病(moyamoya disease)是一种病因尚未清楚的慢性进展性疾病,以双侧颈内动脉虹吸段、大脑中动脉以及大脑前动脉狭窄或闭塞为主要表现,也可有大脑后动脉病变,伴颅底异常血管网形成^[25]。烟雾病血管狭窄的同时,会有较多的新生血管形成,这些血管的管壁很薄,极易破裂出血。行脑血管支架治疗后,由于原本狭窄血管恢复正常管径或近似恢复,血管内血流量极大增加,血管壁压力大,新生血管在高压下破裂引起脑出血。Gross等^[26]研究认为烟雾病血管内治疗可以改善脑组织的缺血问题,但是考虑到支架植入后的致命性脑出血(7%)以及治疗中血管扩张失败(11%)等问题不建议对烟雾病的狭窄血管行血管内治疗。

4 结语

脑血管支架植入术在临床应用为缺血性脑血管病的预防和治疗提供了一个新的选择,特别是其微创的理念成为很多患者治疗脑血管狭窄的首选。但是支架植入围手术期的并发症也不容忽视,尤其是脑出血严重影响到治疗效果。随着术者操作水平的提升,材料科学以及影像学技术的进步,支架的操控性、稳定性、安全性都得到明显的提升,脑血管支架植入术将为患者带来更大的获益。

参考文献

- Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality; estimates from monitoring, surveillance, and modelling[J]. *Lancet Neurol*,2009,8(4):345-354.
- Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis[J]. *N Engl J Med*,2016, 374(11):1011-1020.
- Brott TG, Howard G, Roubin G, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(11):1021-1031.
- Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2011,365(11):993-1003.
- Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis(SAMMPRIS): the final results of a randomised trial[J]. *Lancet*,2014,383(9914):333-341.
- Sakai N, Yamagami H, Matsubara Y, et al. Prospective registry of carotid artery stenting in Japan—investigation on device and antiplatelet for carotid artery stenting[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2014,23(6):1374-1384.

- Hong JH, Kang J, Yeo MJ, et al. The 10-year trend of periprocedural complication following carotid artery stenting; single center experience[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*,2015,38(2):280-287.
- Yoshie T, Ueda T, Takada T, et al. Prediction of cerebral hyperperfusion syndrome after carotid artery stenting by CT perfusion imaging with acetazolamide challenge[J]. *Neuroradiology*,2016,58(3):253-259.
- Feng Z, Duan G, Zhang P, et al. Enterprise stent for the treatment of symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis: an initial experience of 44 patients[J]. *BMC Neurology*,2015,15(1):1-7.
- Xu S, Wu P, Shi H, et al. Hyperperfusion syndrome after stenting for intracranial artery stenosis[J]. *Cell Biochem Biophys*,2015,71(3):1537-1542.
- 王子亮,李天晓. Wingspan 支架治疗颅内动脉粥样硬化狭窄:单中心并发症分析[J]. *中华实验外科杂志*,2015,32(2):254-257.
- 郑永强,秦碧勇,刘南暖,等. 脑动脉支架置入术围手术期出血观察及原因分析[J]. *神经损伤与功能重建*,2015,10(4):347-349.
- 郭彦勇,吕献军,张正祥,等. 颅内支架置入围手术期并发症的危险因素分析[J]. *中风与神经疾病杂志*,2015,32(2):173-174.
- Silber T, Ziemann U, Ernemann U, et al. Analysis of periprocedural complications of intracranial angioplasty and stenting: a single center experience[J]. *Eur J Radiol*,2014,83(12):2190-2195.
- Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Lancet Neurol*,2013,12(11):1106-1114.
- 许斌,史怀璋,徐善才,等. 颅内支架成形术出血并发症的原因和防治[J]. *中华放射学杂志*,2012,46(6):548-551.
- 蒋保华,李兴,周石,等. 症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄血管内支架成形术的价值[J]. *实用放射学杂志*,2015,31(9):1522-1526.
- Dorado L, Castaño C, Millán M, et al. Hemorrhagic risk of emergent endovascular treatment plus stenting in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2013,22(8):1326-1331.
- 孙军,巴华军,陆川,等. 椎-基底动脉支架植入术后颅内出血1例分析[J]. *中国临床神经外科杂志*,2013,18(6):344-345.
- 孙石磊,缪中荣,李慎茂,等. 颈内动脉狭窄支架辅助血管成形术死亡7例原因分析[J]. *郑州大学学报(医学版)*,2008,43(6):1249-1251.
- Cho AH, Cho YP, Lee DH, et al. Reperfusion injury on magnetic resonance imaging after carotid revascularization[J]. *Stroke*,2014, 45(2):602-604.
- Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, et al. Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients[J]. *J Neurosurg*,2007,107(6):1130-1136.
- Silber T, Ziemann U, Ernemann U, et al. Analysis of periprocedural complications of intracranial angioplasty and stenting: a single center experience[J]. *Eur J Radiol*,2014,83(12):2190-2195.

24 张 尧,李永坤,蔡乾昆,等. 颈动脉支架置入术后过度灌注综合征的危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(2):115-118.

25 Takeuchi K, Shimizu K. Hypogenesis of bilateral internal carotid arteries[J]. No To Shinkei,1957,9(1):37-43.

26 Gross BA, Thomas AJ, Frerichs KU. Endovascular treatment of symptomatic moyamoya[J]. Neurosurg Rev,2014,37(4):579-583.

[收稿日期 2016-05-19][本文编辑 谭 毅 刘京虹]

新进展综述

维生素 D 缺乏与支气管哮喘发病关系的研究进展

程鹏岭, 宋颖芳(综述), 赖国祥(审校)

作者单位: 350122 福州,福建中医药大学(程鹏岭,赖国祥); 350025 福建,南京军区福州总医院呼吸科(宋颖芳,赖国祥)

作者简介: 程鹏岭(1990-),女,在读硕士研究生,研究方向:呼吸系统疾病的诊治。E-mail:pengling_2014@163.com

通讯作者: 赖国祥(1964-),男,医学博士,博士生导师,主任医师,研究方向:呼吸系统疾病的诊治。E-mail:laiguoxiang2007@163.com

[摘要] 越来越多的证据表明,维生素 D 与支气管哮喘(简称“哮喘”)密切相关,该文从维生素 D 影响哮喘的免疫机制、维生素 D 与哮喘的关系以及维生素 D 对哮喘急性发作的影响等方面进行综述。

[关键词] 哮喘; 维生素 D; 免疫; 抗炎

[中图分类号] R 562.2⁺5 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2016)10-0947-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.10.34

Research progress of the relationship between vitamin D deficiency and asthma CHENG Peng-ling, SONG Ying-fang, LAI Guo-xiang. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

[Abstract] Emerging evidence suggests that vitamin D might be implicated in asthma pathophysiology. In this paper, we review the current experimental and clinical evidence of the association between vitamin D and asthma or the immune system, including the effect of vitamin D on the severity of asthma.

[Key words] Asthma; Vitamin D; Immunity; Anti-inflammatory action

支气管哮喘(简称“哮喘”)是由多种细胞(包括肥大细胞、嗜酸性粒细胞和 T 淋巴细胞)参与的以慢性气道炎症、气道高反应和气道可逆性阻塞为特征的慢性疾病,也是一种由遗传和环境因素共同作用的复杂多基因遗传病。目前哮喘发病率日益增高^[1,2],已成为当今世界威胁公共健康最常见的慢性肺部疾病之一。维生素 D 是人体必需的营养元素,与钙磷代谢无关的组织和细胞上发现有维生素 D 受体(VDR),越来越多的人认为维生素 D 不仅仅是一种微量元素,也是一种激素,也可能是一种重要的免疫调节剂^[3]。

1 维生素 D 代谢及缺乏的现状

维生素 D 的新陈代谢受多种因素的影响^[4],1,25 二羟维生素 D₃ 是一种具有多种生物效应的激素

前体,它通过与 VDR 结合后调节靶基因转录,通过靶基因上游的维生素 D 反应元件(VDRE)来调控下游靶基因的表达,从而发挥其生理效应。美国国家科学院医学研究所专家最新定义维生素 D 缺乏的标准是 25(OH)D₃(25-羟维生素 D₃)<20 ng/ml^[5],但是,在未患骨骼肌肉疾病的人群中维生素 D 的水平划分标准并没有达成共识^[6]。在过去的几十年维生素 D 缺乏或不足的数值标准有可能在逐渐升高,因为人们的行为方式(比如更少的户外活动)和饮食发生了改变^[6]。近年来,越来越多的证据发现人体维生素 D 水平与非骨骼疾病(如感染性疾病、肿瘤、I 型糖尿病和自身免疫病等)关系密切^[7]。

2 维生素 D 影响哮喘的免疫机制

CD4⁺ T 细胞(Th)细胞在哮喘气道炎症中扮演