

脑出血后血-脑屏障破坏与血肿周围水肿形成

冯皓 赵性泉

【摘要】 脑出血后血肿周围水肿的形成是继发性脑组织损害的表现形式之一。普遍认为血肿周围水肿的形成是由于脑出血后血-脑屏障破坏,进而引发血管源性水肿。目前定量评价血-脑屏障通透性的方法包括影像学 and 生物学标志物,二者均可以作为研究血-脑屏障与血肿周围水肿关系的重要方法。研究血-脑屏障破坏与血肿周围水肿之间关系的最终目的是探寻到可以阻止血-脑屏障破坏、减少血肿周围水肿的治疗方法。

【关键词】 脑出血; 血脑屏障; 水肿; 综述

Blood - brain barrier destruction and formation of perihematomal edema after intracerebral hemorrhage

FENG Hao, ZHAO Xing-quan

Center of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: ZHAO Xing-quan (Email: zxq@vip.163.com)

【Abstract】 The perihematomal edema (PHE) after intracerebral hemorrhage (ICH) is one of the manifestations of secondary brain injury. It is generally believed that the formation of PHE is due to the destruction of blood-brain barrier (BBB) after ICH, which in turn leads to the formation of vasogenic edema. At present, the methods for quantitatively evaluating the permeability of BBB include imaging evaluation and biological marker evaluation, both of which can be used as an important way to study the relationship between BBB and PHE. The ultimate goal of studying the relationship between BBB destruction and PHE is to find treatments that can prevent BBB destruction and reduce PHE after ICH.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Blood-brain barrier; Edema; Review

This study was supported by Science and Technology Plan Project of Beijing, China (No. Z161100002616008).

脑出血是仅次于缺血性卒中的第 2 位常见脑卒中类型。脑出血发病 30 天内病死率高达 35% ~ 52%^[1],发病后 6 个月仅 20% 患者可以生活自理,是一种高病死率、高病残率的疾病^[2]。脑出血造成的神经系统损害除血肿本身的机械性压迫外,还包括继发性脑组织损害。脑出血后血肿周围水肿(PHE)的形成是继发性脑组织损害的表现形式,血肿周围水肿本身可以加剧血肿对脑组织的机械性压迫,甚至导致脑疝形成;此外,血肿周围水肿的形成机制与其他继发性脑组织损害的形成机制相互重叠,血

肿周围水肿体积可以反映继发性脑组织损害程度,故进一步研究脑出血后血肿周围水肿的形成机制对深入了解脑出血后继发性脑组织损害具有重大意义。目前关于脑出血的治疗方法有限,血肿周围水肿是一项可量化指标,研究减轻血肿周围水肿的方法对减轻其他继发性脑组织损害、改善预后具有重要作用。

一、血-脑屏障破坏与血肿周围水肿形成关系研究现状

既往有大量文献报道血肿周围水肿形成的可能机制^[1-7],但脑出血后血肿周围水肿的形成机制目前尚无定论,普遍认为是由于脑出血后血-脑屏障(BBB)破坏,进而引发血管源性水肿所致。脑出血后血肿周围水肿的形成大体可以分为 3 个阶段,每一阶段形成的主导机制存在差异但相互联系。血肿周围水肿形成的动力业已在 Starling 方程 $[J_v = K_0$

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.11.004

基金项目:北京市科技计划项目(项目编号:Z161100002616008)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心

通讯作者:赵性泉(Email:zxq@vip.163.com)

($\pi_c - \pi_i$) + $K_H(P_c - P_i)$] 中阐明^[8]。脑出血后血肿周围水肿的形成是由于水分子自血管内跨越血管内皮细胞进入脑组织间质,主要驱动力分别为血管内皮细胞双侧静水压、渗透压差值和渗透系数。其中, $\pi_c - \pi_i$ 代表毛细血管内渗透压与脑组织间质渗透压的差值; $P_c - P_i$ 代表毛细血管静水压与脑组织间质静水压的差值;渗透系数代表血管内皮细胞通透性, K_o 是渗透压差的渗透系数,代表水分子通过毛细血管内皮细胞离子通道和转运蛋白顺浓度梯度移动的能力, K_H 是静水压差的渗透系数,代表水分子通过细胞旁路顺压力梯度移动的能力。正常情况下, K_o 和 K_H 值均接近零,故水分子不发生移动,也不形成水肿,但是脑出血后,由于各种因素的作用,使公式中各项参数改变,意味着产生水分子跨膜运动的驱动力,进而引发血肿周围水肿的形成。根据水肿的自然病理生理学进程和目前已知的可能形成机制,我们人为地将脑出血后血肿周围水肿的形成分为 3 个阶段^[3]。

1. 第一阶段 即离子性水肿期,这一时期血肿周围水肿是由富含电解质但缺乏蛋白质的液体组成而得名。这一阶段的水肿在脑出血后即刻产生并持续至发病后数小时,此时血-脑屏障尚无明显结构损伤,血管内皮细胞间的紧密连接仍较完整^[4]。脑出血后为制止出血继续进展,脑组织间质中的血管收缩并引发凝血级联反应,此时血肿中的血清蛋白质进入脑组织间质并聚集,从而增加毛细血管内和脑组织间质间的胶体渗透压差值;另一方面,脑出血后由于血液成分的刺激,激活细胞膜钠离子和氯离子通道,使脑组织间质中水分子进入脑实质,引发细胞毒性水肿的同时改变脑组织间质离子含量,从而增加毛细血管内和脑组织间质间的晶体渗透压差值。在上述两种因素的作用下,血液中水分子透过血-脑屏障顺压力梯度进入脑组织间质,形成血肿周围水肿。这一阶段由于血-脑屏障仍处于完整状态,故血肿周围水肿体积相对较少。应注意的是,大量的水肿形成是第二和第三阶段,这两个阶段由于各种因素的刺激,血-脑屏障完整性破坏、功能损害,引发血管源性水肿。血-脑屏障是由颅内毛细血管内皮细胞、细胞间紧密连接、血管内皮下基膜、周细胞和星形胶质细胞共同组成的神经胶质膜。正常情况下,由于血-脑屏障血管内皮细胞间存在紧密连接,其上存在大量跨膜蛋白,包括密封蛋白(特别是密封蛋白 5)、闭合蛋白和细胞间黏附

子(ICAM)等,使大分子物质难以通过细胞旁路进行跨膜运动,但是相对分子质量较小的水分子和一些水溶性物质可以透过血-脑屏障;此外,血-脑屏障还存在许多转运体和具有神经活化作用的代谢酶以维持正常脑组织代谢,主要将血液中营养物质输送至脑组织并将脑组织内代谢产物转运至血浆进行代谢,故血-脑屏障兼具物理、代谢和运输屏障的特性^[5]。因此,凡能够破坏血-脑屏障完整性的因素和改变血-脑屏障跨膜蛋白活性的因素均可改变血-脑屏障的通透性。

2. 第二阶段 脑出血后数小时血肿周围水肿的形成进入第二阶段,凝血酶和补体级联反应致炎症反应是此阶段水肿形成的主要因素。一方面由于血肿的产生使血肿周围物理和化学环境改变,模式识别受体如 Toll 样受体 2 和 4(TLR2 和 TLR4)可以感知这种改变,从而激活血肿周围转录因子——核因子- κ B(NF- κ B);另一方面由于血肿的产生引发血肿周围产生大量凝血酶,后者与蛋白酶活化受体相结合,从而激活核因子- κ B^[6]。一旦核因子- κ B 激活即意味编码基因要转录产生一系列蛋白质,如细胞因子、趋化因子、基质金属蛋白酶(MMPs)、磷酸类受体 1-感受器电位 M4^[6],这些蛋白质作为介质与血-脑屏障受体结合后引发一系列炎症反应,从而破坏血-脑屏障完整性。体现在 Starling 方程中,即增加静水压渗透系数(K_H)和渗透压渗透系数(K_o)。大量研究证实,核因子- κ B 是激活凝血酶的最主要因素。凝血酶与蛋白酶活化受体 4(PAR-4)相结合,激活小胶质细胞,小胶质细胞转录分泌细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF),使密封蛋白 5 分泌减少,密封蛋白 5 是血-脑屏障紧密连接的重要成分,故肿瘤坏死因子的大量产生破坏血-脑屏障完整性。血液中许多大分子物质漏出至脑组织间质,使毛细血管内和脑组织间胶体渗透压差值增加,从而引发水肿形成^[7,9-10]。凝血酶引发血-脑屏障破坏的另一途径是与蛋白酶活化受体 1(PAR-1)结合,蛋白酶活化受体 1 介导的血管内皮细胞肌球蛋白轻链磷酸化可以增加肌动蛋白骨架收缩并产生血管内皮细胞间隙^[11],血管内皮细胞间隙扩大后同样引发大分子物质漏出至脑组织间质,从而引发水肿形成。此外,凝血酶还可以诱导血液中大量白细胞主要是 T 淋巴细胞等进入血肿周围组织,白细胞聚集使大量白细胞介素-17(IL-17)等细胞因子释放,破坏血-脑屏障,最终导致水肿增加^[12-14]。Gusdon 等^[15]的研究显示,脑出

血24小时内外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与血肿周围水肿体积呈正相关($r = 0.220, P = 0.005$),间接证实脑出血后外周血中白细胞向血肿周围聚集并引发炎症反应,进而促使血肿周围水肿形成。在凝血酶等因素引发血-脑屏障破坏的基础上,随着许多大分子物质的漏出,补体蛋白也漏出至脑组织间质,从而产生一系列补体级联反应^[16-17]。补体级联反应产生的过敏毒素作为趋化因子可以直接增加血-脑屏障通透性,其产物——膜攻击复合物(MAC)可以使红细胞裂解产生大量铁离子,从而引发水肿的形成^[7]。

3. 第三阶段 即迟发性水肿期,这一阶段水肿产生的主要因素是血红蛋白降解产物——铁离子。脑出血后随着时间的推移血肿中红细胞逐渐被脑组织间质中胶质细胞或巨噬细胞吞噬,但仍有部分红细胞并不能完全吸收,此时,膜攻击复合物召集这些残留红细胞并促使其裂解^[7],裂解后的血红蛋白释放至脑组织间质,最终降解为铁离子和血红素,诱发生活性氧(ROS),再通过基质金属蛋白酶9(MMP-9)破坏血-脑屏障完整性^[6,18]。MMP-9通过酶促作用降解毛细血管内皮细胞间的紧密连接和包绕毛细血管的基底膜以促进水肿形成^[19];此外,血红蛋白还可以促进TLR2和TLR4聚集,激活核因子- κ B,从而引发一系列炎症反应,导致血-脑屏障破坏^[9,20]。

脑出血后血肿周围水肿各阶段之间并非相互独立,而是相互联系和重叠,多种因素共同作用引发血肿周围水肿的形成。目前认为,凝血酶、补体蛋白和铁离子是最关键的三种因素。动物实验显示,向正常大鼠颅内注射凝血酶可以引起白细胞聚集的炎症反应和脑组织含水量显著增加^[21-22];向脑出血模型动物颅内注射凝血酶抑制剂可以显著减少血肿周围水肿体积^[23];同时阻断补体C3a和C5a受体可以减少脑出血小鼠模型中性粒细胞浸润和脑组织含水量^[24];向脑出血大鼠模型颅内注射红细胞,至第3天仍未引起水肿^[21],而向其颅内注射铁剂,24小时内即可使脑组织含水量明显增加^[21,25];脑出血模型动物给予铁螯合剂可以降低脑组织含水量^[26-27]。

既往绝大多数关于血-脑屏障破坏与血肿周围水肿形成之间的关系研究均基于动物实验,而人类脑出血后病理生理改变可能与动物模型不尽相同。首先,人类脑出血病因不同,包括原发性和继

发性脑出血,最常见的原发性脑出血是由于颅内血管自发性破裂导致血肿形成,而动物模型是外源性血液注入,因此,脑出血动物模型不能等同于人类脑出血过程;此外,性别、年龄、既往史、家族史等差异,因此,人类脑出血后血肿形成机制及其与血-脑屏障破坏之间的关系可能更复杂。人类脑出血后血肿周围区域的确存在血-脑屏障破坏,但是血-脑屏障破坏程度并不一定可以直接反应血肿周围水肿体积^[28-29]。这并不意味着研究脑出血血-脑屏障的重要性有所降低,相反,这种不一致性应引起我们的诸多思考,首先,脑出血后血肿周围水肿形成可能还存在其他机制值得进一步探索;其次,血-脑屏障破坏导致血肿周围水肿仅是继发性脑组织损害的一个方面,并不能完全代表全部继发性脑组织损害,血-脑屏障破坏对脑出血预后的影响及其具体机制尚有许多问题亟待解决。

二、血-脑屏障定量评价方法

血-脑屏障的最主要功能是阻止血液中许多大分子物质进入脑组织间质,血-脑屏障破坏,其通透性随之增加,定量评价血-脑屏障通透性可以反映其损害程度。既往对血-脑屏障通透性的评价方法分为影像学评价方法和生物学标志物评价方法^[30]。影像学评价主要采用动态对比增强MRI(DCE-MRI)结合示踪剂观察感兴趣区(ROI)对比剂渗漏,通过影像学软件计算对比剂渗出率(K^{trans}),再根据 K^{trans} 值定量评价血-脑屏障的破坏程度^[29,31];此外,CT灌注成像(CTP)也可以评价血-脑屏障通透性。根据CTP图像采集过程中对比剂的渗出率计算透过性表面积,可以反映血-脑屏障通透性,从而间接反映血-脑屏障损害程度^[28,32-33]。尽管影像学技术已广泛应用于血-脑屏障的临床研究,但目前的评价方法仍存在诸多问题。首先,各项临床研究的成像方法不同,扫描序列、扫描时相和对比剂剂量亦不统一^[34],故所获得的结论仍存有差异。其次,专门针对脑出血患者的血-脑屏障功能评价研究较少,血-脑屏障损害程度与脑出血病理生理学过程和预后的相关性研究目前尚不清楚。一方面,继续优化血-脑屏障影像学评价的操作流程对今后深入了解血-脑屏障在各种中枢神经系统疾病中的作用十分重要;另一方面,针对不同病因的脑出血继续进行更大样本量的临床研究十分必要。血-脑屏障的定量评价一直是中枢神经系统损害测定的难点,即便采用影像学方法,但临床广泛应用仍较为复杂。如果能够寻找到

外周血生物学标志物反映血-脑屏障通透性,则可以更简便、直观地了解血-脑屏障功能。近年来,多项研究以外周血血管内皮细胞中某些成分作为血-脑屏障的生物学标志物,Huang等^[35]发现,经尼古丁处理的小鼠血-脑屏障通透性增加,外周血脑毛细血管内皮细胞表达水平升高,因此将外周血脑毛细血管内皮细胞表达变化作为评价血-脑屏障损害程度的依据。目前已能成功在人体外周血中检测脑毛细血管内皮细胞的表达^[36],意味着计数外周血脑毛细血管内皮细胞数目可以作为评价血-脑屏障功能的非侵入性方法。Wang等^[37]发现,来自脑毛细血管内皮细胞的微小RNA130a(miRNA-130a)可以增加血-脑屏障通透性,且其在外周血中的含量与血肿周围水肿体积呈正相关($r=0.700, P<0.01$),因此,定量检测外周血 miRNA-130a 表达变化可以作为评价血-脑屏障功能的分子标记。我们团队既往研究显示,脑出血后随着血肿周围水肿体积的增加,外周血基质金属蛋白酶3(MMP-3)和MMP-9水平增加,故MMP-3和MMP-9也可以作为评价血-脑屏障功能的生物学标志物^[38]。继续探寻其他便于检测且能够更准确反映血-脑屏障通透性的外周血生物学标志物对临床和科研工作具有重大意义。

三、改善血-脑屏障功能的治疗措施

研究血-脑屏障破坏与血肿周围水肿之间关系的最终目的是寻找到可以阻止血-脑屏障破坏、减少血肿周围水肿的治疗措施。近年来,有多项基础研究涉足如何改善脑出血后血-脑屏障通透性:脑出血模型动物血小板源性生长因子受体- α (PDGFR- α)抑制剂可以抑制凝血酶引发的MMPs激活和表达上调,从而阻止血-脑屏障的破坏^[39];向脑出血模型小鼠体内注射纤维母细胞生长因子(FGF),与血管内皮细胞上相应受体结合产生Ras相关C3肉毒素底物1(Rac1),Rac1可以减少凝血酶激活产生的Ras基因家族A蛋白(RhoA),RhoA进一步引发细胞间紧密连接破坏,故纤维母细胞生长因子通过减少RhoA表达对血-脑屏障完整性发挥保护作用^[40]。此外,红细胞生成素(EPO)^[41]、系统的血红素治疗^[42]、早期高压氧治疗^[43]、糖基化终产物受体(RAGE)阻断剂^[44]和近期发现的MCC950(一种含热蛋白结构域的NLRP3蛋白抑制剂)^[45]均可以通过相应分子途径对脑出血后血-脑屏障发挥保护作用。尽管关于改善脑出血后血-脑屏障功能的动物模型已经取得突破性进展,但是真正将其研究成果转化为临床应

用尚待大量的基础研究和临床试验。目前,临床对脑出血的有效治疗方法仍十分有限,今后继续探寻能够有效改善脑出血后血-脑屏障功能的药物任重而道远。

参 考 文 献

- [1] van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9:167-176.
- [2] Urday S, Kimberly WT, Beslow LA, Vortmeyer AO, Selim MH, Rosand J, Simard JM, Sheth KN. Targeting secondary injury in intracerebral haemorrhage: perihematomal oedema[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11:111-122.
- [3] Venkatasubramanian C, Mlynash M, Finley - Caulfield A, Eynogrn I, Kalimuthu R, Snider RW, Wijman CA. Natural history of perihematomal edema after intracerebral hemorrhage measured by serial magnetic resonance imaging [J]. *Stroke*, 2011, 42:73-80.
- [4] Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE, Broderick JP, Brott TG. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematomal white matter[J]. *Stroke*, 1996, 27:490-497.
- [5] Keep RF, Xiang J, Ennis SR, Andjelkovic A, Hua Y, Xi G, Hoff JT. Blood - brain barrier function in intracerebral hemorrhage[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 105:73-77.
- [6] Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury[J]. *Stroke*, 2011, 42:1781-1786.
- [7] Bodmer D, Vaughan KA, Zacharia BE, Hickman ZL, Connolly ES. The molecular mechanisms that promote edema after intracerebral hemorrhage[J]. *Transl Stroke Res*, 2012, 3(Suppl 1):52-61.
- [8] Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6:258-268.
- [9] Wang YC, Zhou Y, Fang H, Lin S, Wang PF, Xiong RP, Chen J, Xiong XY, Lv FL, Liang QL, Yang QW. Toll-like receptor 2/4 heterodimer mediates inflammatory injury in intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75:876-889.
- [10] Lei B, Dawson HN, Roulhac-Wilson B, Wang H, Laskowitz DT, James ML. Tumor necrosis factor alpha antagonism improves neurological recovery in murine intracerebral hemorrhage[J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10:103.
- [11] Satpathy M, Gallagher P, Lizotte - Waniewski M, Srinivas SP. Thrombin-induced phosphorylation of the regulatory light chain of myosin II in cultured bovine corneal endothelial cells[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 79:477-486.
- [12] Bijli KM, Minhajuddin M, Fazal F, O'Reilly MA, Platanias LC, Rahman A. c-Src interacts with and phosphorylates RelA/p65 to promote thrombin-induced ICAM-1 expression in endothelial cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292:L396-404.
- [13] Mraesko E, Javidi E, Na SY, Kahn A, Liesz A, Veltkamp R. Leukocyte invasion of the brain after experimental intracerebral hemorrhage in mice[J]. *Stroke*, 2014, 45:2107-2114.
- [14] Rolland WB, Lekic T, Krafft PR, Hasegawa Y, Altay O, Hartman R, Ostrowski R, Manaenko A, Tang J, Zhang JH. Fingolimod reduces cerebral lymphocyte infiltration in experimental models of rodent intracerebral hemorrhage [J].

- Exp Neurol, 2013, 241:45-55.
- [15] Gusdon AM, Gialdini G, Kone G, Baradaran H, Merkler AE, Mangat HS, Navi BB, Iadecola C, Gupta A, Kamel H, Murthy SB. Neutrophil - lymphocyte ratio and perihematomal edema growth in intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2017, 48:2589-2592.
- [16] Ducruet AF, Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, Yeh ML, Sosunov SA, Connolly ES Jr. The complement cascade as a therapeutic target in intracerebral hemorrhage [J]. Exp Neurol, 2009, 219:398-403.
- [17] Hua Y, Xi G, Keep RF, Hoff JT. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage [J]. J Neurosurg, 2000, 92:1016-1022.
- [18] Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets [J]. Lancet Neurol, 2012, 11: 720-731.
- [19] Florczak-Rzepka M, Grond-Ginsbach C, Montaner J, Steiner T. Matrix metalloproteinases in human spontaneous intracerebral hemorrhage: an update [J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 34:249-262.
- [20] Sansing LH, Harris TH, Welsh FA, Kasner SE, Hunter CA, Kariko K. Toll-like receptor 4 contributes to poor outcome after intracerebral hemorrhage [J]. Ann Neurol, 2011, 70:646-656.
- [21] Xi G, Keep RF, Hoff JT. Erythrocytes and delayed brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats [J]. J Neurosurg, 1998, 89:991-996.
- [22] Lee KR, Colon GP, Betz AL, Keep RF, Kim S, Hoff JT. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin [J]. J Neurosurg, 1996, 84:91-96.
- [23] Sun Z, Zhao Z, Zhao S, Sheng Y, Zhao Z, Gao C, Li J, Liu X. Recombinant hirudin treatment modulates aquaporin - 4 and aquaporin - 9 expression after intracerebral hemorrhage in vivo [J]. Mol Biol Rep, 2009, 36:1119-1127.
- [24] Garrett MC, Otten ML, Starke RM, Komotar RJ, Magotti P, Lambris JD, Rynkowski MA, Connolly ES. Synergistic neuroprotective effects of C3a and C5a receptor blockade following intracerebral hemorrhage [J]. Brain Res, 2009, 1298: 171-177.
- [25] Huang FP, Xi G, Keep RF, Hua Y, Nemoianu A, Hoff JT. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products [J]. J Neurosurg, 2002, 96: 287-293.
- [26] Xie Q, Gu Y, Hua Y, Liu W, Keep RF, Xi G. Deferoxamine attenuates white matter injury in a piglet intracerebral hemorrhage model [J]. Stroke, 2014, 45:290-292.
- [27] Nakamura T, Keep RF, Hua Y, Schallert T, Hoff JT, Xi G. Deferoxamine - induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage [J]. J Neurosurg, 2004, 100:672-678.
- [28] McCourt R, Gould B, Kate M, Asdaghi N, Kosior JC, Coutts S, Hill MD, Demchuk A, Jeerakathil T, Emery D, Butcher KS. Blood-brain barrier compromise does not predict perihematomal edema growth in intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2015, 46: 954-960.
- [29] Aksoy D, Bammer R, Mlynash M, Venkatasubramanian C, Eyngorn I, Snider RW, Gupta SN, Narayana R, Fischbein N, Wijman CA. Magnetic resonance imaging profile of blood-brain barrier injury in patients with acute intracerebral hemorrhage [J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2:E000161.
- [30] Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood - brain barrier: ageing and microvascular disease. Systematic review and meta-analysis [J]. Neurobiol Aging, 2009, 30:337-352.
- [31] Heye AK, Thrippleton MJ, Armitage PA, Valdés Hernández MD, Makin SD, Glatz A, Sakka E, Wardlaw JM. Tracer kinetic modelling for DCE - MRI quantification of subtle blood - brain barrier permeability [J]. Neuroimage, 2016, 125:446-455.
- [32] Dankbaar JW, Hom J, Schneider T, Cheng SC, Lau BC, van der Schaaf I, Virmani S, Pohlman S, Dillon WP, Wintermark M. Dynamic perfusion CT assessment of the blood - brain barrier permeability: first pass versus delayed acquisition [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29:1671-1676.
- [33] Xu H, Li R, Duan Y, Wang J, Liu S, Zhang Y, He W, Qin X, Cao G, Yang Y, Zhuge Q, Yang J, Chen W. Quantitative assessment on blood - brain barrier permeability of acute spontaneous intracerebral hemorrhage in basal ganglia: a CT perfusion study [J]. Neuroradiology, 2017, 59:677-684.
- [34] Heye AK, Culling RD, Valdés Hernández Mdel C, Thrippleton MJ, Wardlaw JM. Assessment of blood-brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI: a systematic review [J]. Neuroimage Clin, 2014, 6:262-274.
- [35] Huang SH, Wang L, Chi F, Wu CH, Cao H, Zhang A, Jong A. Circulating brain microvascular endothelial cells (cBMECs) as potential biomarkers of the blood-brain barrier disorders caused by microbial and non-microbial factors [J]. PLoS One, 2013, 8: E62164.
- [36] Li Y, Du L, Yuan L, Chen DX, Qiu JW, He XL, Cao H, Huang SH. Establishment of a method for detecting peripheral blood circulating brain microvascular endothelial cells, a novel biomarker for blood-brain barrier injury [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2014, 34:1733-1737. [李妍, 杜蕾, 袁霖, 陈德喜, 邱嘉文, 何肖龙, 曹虹, 黄胜和. 外周血中脑血管屏障损伤新型标记物微血管内皮细胞检测方法的建立 [J]. 南方医科大学学报, 2014, 34:1733-1737.]
- [37] Wang MD, Wang Y, Xia YP, Dai JW, Gao L, Wang SQ, Wang HJ, Mao L, Li M, Yu SM, Tu Y, He QW, Zhang GP, Wang L, Xu GZ, Xu HB, Zhu LQ, Hu B. High serum MiR-130a levels are associated with severe perihematomal edema and predict adverse outcome in acute ICH [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53: 1310-1321.
- [38] Li N, Liu YF, Ma L, Worthmann H, Wang YL, Wang YJ, Gao YP, Raab P, Dengler R, Weissenborn K, Zhao XQ. Association of molecular markers with perihematomal edema and clinical outcome in intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2013, 44:658-663.
- [39] Ma Q, Huang B, Khatibi N, Rolland W 2nd, Suzuki H, Zhang JH, Tang J. PDGFR - alpha inhibition preserves blood - brain barrier after intracerebral hemorrhage [J]. Ann Neurol, 2011, 70: 920-931.
- [40] Huang B, Krafft PR, Ma Q, Rolland WB, Caner B, Lekic T, Manaenko A, Le M, Tang J, Zhang JH. Fibroblast growth factors preserve blood - brain barrier integrity through RhoA inhibition after intracerebral hemorrhage in mice [J]. Neurobiol Dis, 2012, 46:204-214.
- [41] Chu H, Ding H, Tang Y, Dong Q. Erythropoietin protects against hemorrhagic blood-brain barrier disruption through the effects of aquaporin-4 [J]. Lab Invest, 2014, 94:1042-1053.
- [42] Lu X, Chen - Roetling J, Regan RF. Systemic hemin therapy attenuates blood - brain barrier disruption after intracerebral hemorrhage [J]. Neurobiol Dis, 2014, 70:245-251.
- [43] Zhou W, Marinescu M, Veltkamp R. Only very early oxygen therapy attenuates posthemorrhagic edema formation and blood-brain barrier disruption in murine intracerebral hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2015, 22:121-132.
- [44] Yang F, Wang Z, Zhang JH, Tang J, Liu X, Tan L, Huang QY, Feng H. Receptor for advanced glycation end - product antagonist reduces blood - brain barrier damage after intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2015, 46:1328-1336.

[45] Ren H, Kong Y, Liu Z, Zang D, Yang X, Wood K, Li M, Liu Q. Selective NLRP3 (pyrin domain - containing protein 3) inflammasome inhibitor reduces brain injury after intracerebral

hemorrhage[J]. Stroke, 2018, 49:184-192.

(收稿日期:2018-11-03)

· 临床医学图像 ·

小脑发育不良性节细胞瘤/Lhermitte-Duclos 病

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.11.015

Dysplastic cerebellar gangliocytoma/Lhermitte-Duclos disease

HAN Tong

Department of Neuroradiology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: mrbold@163.com)

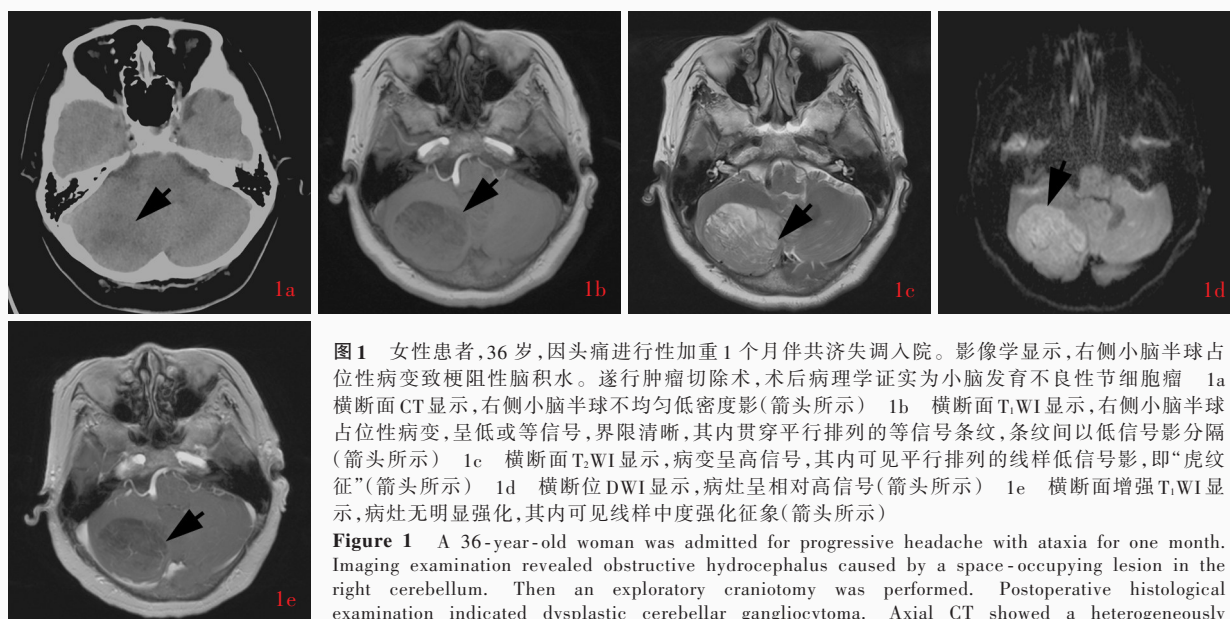


图1 女性患者,36岁,因头痛进行性加重1个月伴共济失调入院。影像学显示,右侧小脑半球占位性病变致梗阻性脑积水。遂行肿瘤切除术,术后病理学证实为小脑发育不良性节细胞瘤 1a 横断面CT显示,右侧小脑半球不均匀低密度影(箭头所示) 1b 横断面T₁WI显示,右侧小脑半球占位性病变,呈低或等信号,界限清晰,其内贯穿平行排列的等信号条纹,条纹间以低信号影分隔(箭头所示) 1c 横断面T₂WI显示,病变呈高信号,其内可见平行排列的线样低信号影,即“虎纹征”(箭头所示) 1d 横断面DWI显示,病灶呈相对高信号(箭头所示) 1e 横断面增强T₁WI显示,病灶无明显强化,其内可见线样中度强化征象(箭头所示)

Figure 1 A 36-year-old woman was admitted for progressive headache with ataxia for one month. Imaging examination revealed obstructive hydrocephalus caused by a space-occupying lesion in the right cerebellum. Then an exploratory craniotomy was performed. Postoperative histological examination indicated dysplastic cerebellar gangliocytoma. Axial CT showed a heterogeneously hypodense lesion in the right cerebellum (arrow indicates, Panel 1a). Axial T₁WI revealed hypo-to-isointense right cerebellar lesion with clear boundary. There were thin iso-intense parallel linear striations across tumor with hypointense streaks between them (arrow indicates, Panel 1b). Axial T₂WI showed hyperintense lesion with areas of parallel linear hypointense strips running throughout lesion which was called "tiger striping" (arrow indicates, Panel 1c). Axial DWI revealed relatively hyperintense signal in right cerebellum (arrow indicates, Panel 1d). Enhanced axial T₁WI showed no obvious enhancement of the lesion. There existed several moderate enhancements of linear signals within the lesion (arrow indicates, Panel 1e).

小脑发育不良性节细胞瘤(WHO I级)是罕见的中枢神经系统良性肿瘤,亦称为Lhermitte-Duclos病(LDD)。好发于成人,3~80岁均可发病,病程进展较慢。成年患者多与常染色体显性遗传性Cowden综合征密切相关。病变位于小脑半球,界限清晰,呈单发或多发,受累的小脑结构扭曲变形,发育不良的小脑脑叶增大,病灶内有时可见囊性变。CT诊断作用有限,表现为颅后窝低或等密度影(图1a),界限清晰。MRI可见病变呈长T₁、长T₂信号,强度不均匀,T₁WI可见平行排列的等信号条纹,以低信号影分隔(图1b),T₂WI呈高信号,其内可见低信号分层样条带(图1c),即“虎纹征”,与异常节细胞增生、脑沟发育不良、中心脑白质萎缩、脱髓鞘导致的异常发育的小脑脑叶肿胀和不规则排列有关,是特征性影像学表现。DWI呈高信号(图1d),推测与病灶白质神经胶质增生和T₂投射效应(T₂ shinning)相关,ADC图呈等信号,有一定特异性。另一特征性影像学表现是增强扫描病灶实性部分无强化(图1e),推测与病变区血-脑屏障无明显破坏且不存在肿瘤新生血管有关。因病灶富含扩张的薄壁引流静脉,故增强扫描可见线样中度强化影,系引流静脉强化征象(图1e)。这些引流静脉在PW上可以导致病灶呈轻度高灌注,应与肿瘤新生血管致灌注升高相鉴别。单侧或双侧小脑病变无强化征象,伴“虎纹征”,DWI呈稍高或高信号,可以明确诊断小脑发育不良性节细胞瘤。影像学表现不典型者应与发生于小脑的胚胎发育不良性神经上皮肿瘤(DNT)、增强扫描无强化的髓母细胞瘤、小脑胶质瘤等相鉴别。DWI呈高信号可用于发现多发性小病灶,但应与缺血性卒中急性期相鉴别。

(天津市环湖医院神经放射科韩彤供稿)