

嗜酸性筋膜炎2例报道并文献复习

解燕春,曾艳平,柳胤,梁静静,卢祖能

摘要 目的:探讨嗜酸性筋膜炎(EF)的临床和病理特点。**方法:**回顾性分析我院2例确诊为EF的患者的临床表现、实验室检查、影像学资料及病理检查,并结合文献进行回顾性分析。**结果:**2例患者中女性和男性各1例,2例均表现为对称性肢体肿胀僵硬;2例外周血嗜酸性粒细胞增多及血沉增快;1例高丙种球蛋白血症及C反应蛋白增高;肌肉MRI提示筋膜增厚,T₂WI呈高信号;受累区域全层皮肤肌肉活检可见筋膜增厚伴炎性细胞浸润。检索既往报道的EF患者496例,最常见的表现是对称性肢体肿胀僵硬。实验室检查常显示外周血嗜酸性粒细胞增多、高丙种球蛋白血症及血沉增快。典型的肌肉MRI表现是T₁加权成像显示受累筋膜增厚,T₂加权成像呈高信号,增强扫描增厚的筋膜明显强化。典型的病理改变是筋膜增厚、纤维化并伴炎性细胞浸润。**结论:**EF是一种以对称性肢体肿胀硬化、外周血嗜酸性粒细胞增多、高丙种球蛋白血症、血沉增快等为主要特征的少见病,系统受累较少,激素治疗有效。

关键词 嗜酸性筋膜炎;临床特点;病理特点;文献复习

中图分类号 R741;R741.02;R746 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.10.009

作者单位

武汉大学人民医院
内科

武汉 430060

收稿日期

2018-07-06

通讯作者

卢祖能

13995672166@126.

com

Clinical and Pathological Analysis of Eosinophilic Fasciitis: Case Report and Literature Review

XIE Yan-chun, ZENG Yan-ping, LIU Yin, LIANG Jing-jing, LU Zu-neng. Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract Objective: To investigate the clinical and pathological features of eosinophilic fasciitis (EF).

Methods: The clinical presentation, laboratory examination, imaging characteristics, and pathological features of two patients diagnosed with EF were retrospectively analyzed, and the literature was reviewed. **Results:** The 2 cases (1 female and 1 male) presented with symmetrical edema and stiffening of the limbs. Peripheral eosinophilic granulocyte increase and increased erythrocyte sedimentation rate were present in both cases, and hypergammaglobulinemia and increased C-reactive protein were found in 1 case. Muscle MRI revealed thickening and high signal intensity on T₂WI in deep fasciae. Full-thickness wedge biopsy of the clinically affected skin and muscle showed thickening of the muscular fascia with accumulation of inflammatory cells. We reviewed the reported data of 496 cases of EF. Most of the patients presented with symmetrical edema and stiffening of the limbs. The characteristic laboratory findings in EF were peripheral eosinophilia, increased erythrocyte sedimentation rate, and hypergammaglobulinemia. Muscle MRI characteristics of EF were thickening on T₁-weighted images, increased signal intensity on T₂-weighted images, and contrast enhancement in thickened muscle fascia following gadolinium injection. Pathological features of EF were fascial thickening and fibrosis and inflammatory cell infiltration. **Conclusion:** EF is a rare disorder characterized by symmetrical edema and stiffening of the limbs, peripheral eosinophilia, hypergammaglobulinemia, and increased erythrocyte sedimentation rate. Systemic involvement is rare, and corticosteroid treatment is effective.

Key words eosinophilic fasciitis; clinical features; pathological features; literature review

嗜酸性筋膜炎(eosinophilic fasciitis, EF)是一种以筋膜发生弥漫性肿胀硬化、外周血嗜酸性粒细胞增多、高丙种球蛋白血症、血沉加快等为主要特征的少见病^[1]。本研究报道本科诊治的EF患者2例,并通过病例的临床诊治过程分析及相关文献复习,提高临床医师对本病的认识。

1 资料与方法

1.1 病例资料

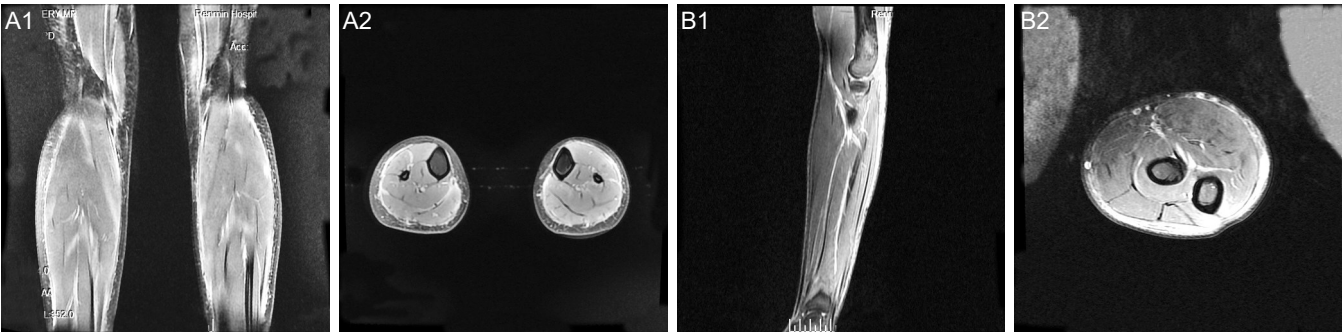
病例1,患者,女,13岁,因“双小腿僵硬

肿胀疼痛1月”于2017年4月3日收入我科。患者1月前无明显诱因出现双小腿僵硬肿胀疼痛,下蹲困难,双小腿皮温不高,颜色正常。无发热,无肢体麻木及大小便障碍。既往无特殊病史。入院查体:神志清楚,语言流利,颅神经(-);四肢肌力V级,双上肢肌张力正常,双下肢静止性肌张力增高,双小腿皮肤僵硬,无凹陷性水肿,双侧膝关节活动受限,四肢腱反射正常,双侧病理征(-)。入院后查血常规示白细胞 $8.98 \times 10^9/L$,嗜酸粒细胞计数 $1.51 \times 10^9/L$ [(0.02~0.52) $\times 10^9/L$],嗜酸

粒细胞百分比 20.1%[(0.4~8.0)%]; 红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 102 mm/h[(0~26) mm/h]; C反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 51 mg/L[(0~10)mg/L]; 免疫球蛋白 G 19.7g/L[(7.0~16.5)g/L]; 血清蛋白电泳示γ球蛋白 31.1%[(10.1~21.9)%]; 生化全套、甲状腺功能、寄生虫血清学、肌酶五项、类风湿因子、抗O抗体、ENA谱、ANA及ANCA正常。肌电图示上下肢肌源性损害可疑。双侧小腿肌肉MRI平扫示双侧胫骨前皮下软组织肿胀, 深筋膜增厚, T₂WI呈高信号, 见图1A1-A2。双下肢动静脉彩超、心脏彩超及肺部CT正常。患者签署知情同意后行左侧胫骨前皮肤、胫骨前肌及筋膜活检。皮肤活检示: 表皮、真皮及真皮乳头的皮肤附属器基本正常, 未见炎性细胞浸润。肌肉及筋膜活检示: 筋膜纤维化伴大量炎性细胞浸润, 见图2A1-A2。肌纤维大小正常, 未见明显变性、坏死及再生肌纤维。肌纤维间结缔组织未见增生及炎性细胞浸润。MGT、ORO、PAS、NADH、SDH、COX及ATPase染色未见异常。诊断为“嗜酸性筋膜炎”。给予甲泼尼龙80 mg 静脉点滴5 d后改为泼尼松片 30 mg/d。治疗后患者双下肢僵硬肿胀疼痛症状所好转, 下蹲幅度较前增大。2周后复查血常规示嗜酸粒细胞计数 $0.47 \times 10^9/L$, 嗜酸粒细胞百分比 6.3%; ESR 25 mm/h; CRP 6 mg/L; γ球蛋白 18.7%, 指标均降至

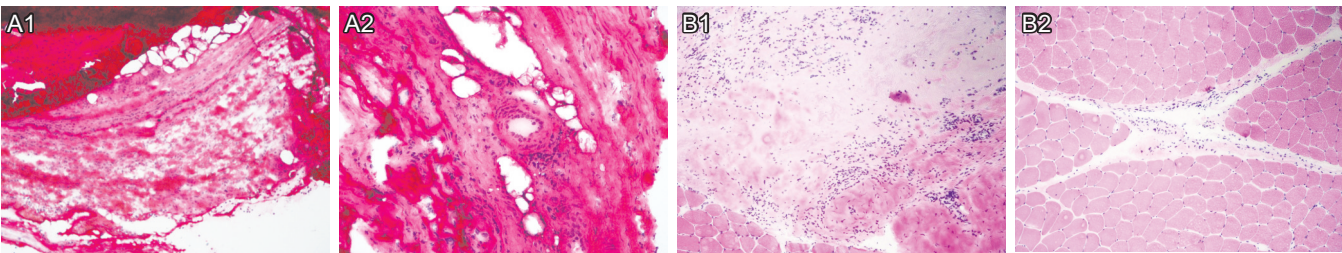
正常。3个月后复诊, 患者双侧小腿皮肤柔软, 蹲起自如。

病例2, 患者, 男, 21岁, 因“渐起四肢僵硬不灵活半年余”于2017年7月4日收入我科。患者半年前无明显诱因出现双上肢前臂僵硬, 同时伴双下肢僵硬, 下蹲困难。无晨僵现象, 无关节疼痛或肢体麻木等症状。既往无特殊病史。入院查体: 神志清楚, 语言流利, 颅神经(-); 四肢肌力5级, 四肢静止性肌张力增高, 双上肢可见“沟槽征”, 见图3; 四肢腱反射正常, 双侧病理征(-)。入院后查血常规示白细胞 $7.79 \times 10^9/L$, 嗜酸粒细胞计数 $0.78 \times 10^9/L$, 嗜酸粒细胞百分比 10.0%; ESR 39 mm/h; CRP、免疫球蛋白、血清蛋白电泳、生化全套、甲状腺功能、寄生虫血清学、肌酶五项、类风湿因子、抗O抗体、ENA谱、ANA及ANCA均正常。肌电图示上下肢肌源性损害。右侧上肢肌肉MRI示前臂深筋膜增厚, T₂WI呈高信号, 见图1B1-B2。心脏彩超及肺部CT正常。患者签署知情同意后行右侧前臂皮肤、肱桡肌及筋膜活检。皮肤活检示未见异常。肌肉及筋膜活检示: 筋膜纤维化伴多量炎性细胞浸润。肌束衣内见炎性细胞浸润, 肌束内肌纤维大小正常, 未见明显变性、坏死及再生肌纤维, 见图2B1-B2。MGT、ORO、PAS、NADH、SDH、COX及ATPase染色未见异常。诊断为“嗜酸性筋膜炎”。



注: (A1-A2)病例1患者双侧小腿肌肉MRI平扫, T₂WI冠状位和轴位可见深筋膜增厚, 呈高信号; (B1-B2)病例2患者右侧前臂MRI平扫, T₂WI矢状位和轴位可见深筋膜增厚, 呈高信号

图1 患者肌肉MRI图像



注: (A1)病例1患者筋膜纤维化并见大量炎性细胞浸润(100×); (A2)病例1患者血管周围见多量炎性细胞浸润(200×); (B1)病例2患者筋膜纤维化并见多量炎性细胞浸润(100×); (B2)病例2患者肌束膜内见炎细胞浸润, 肌纤维未见明显异常(100×)

图2 患者筋膜及肌肉活检结果(HE染色)



图3 病例2患者上肢内侧可见沿静脉走向的“沟槽征”

给予泼尼松 60 mg/d 口服,患者僵硬症状逐渐缓解,1 周后复查指标均正常。

1.2 方法

收集资料并分析。通过 Pubmed 数据库,输入关键词“eosinophilic fasciitis”,收集所有相关文献(检索时间截止 2018 年 4 月 1 日),得到所有关于 EF 的相关病例报道。采用描述性统计对符合条件的所有病例从临床表现、实验室检查、影像学资料及病理检查结果进行分析。

2 结果

通过关键词“eosinophilic fasciitis”,共检索文献 395 篇(不含综述),共搜索到 EF 患者 496 例。①临床表现:典型表现为对称性肢体肿胀硬化,最常累及的是四肢(70%),其次是双下肢(24%)及双上肢(6%),手或足(0.8%),面部或颈部(0.6%),不对称性受累(1%);肌痛(67%);关节挛缩(50%);炎性多关节炎(40%);肌无力(38%);硬斑病样皮损(29%);体重减轻(26%);晨僵(23%);腕管综合症(13%);筋膜室综合征(0.4%);②实验室检查:外周血嗜酸性粒细胞增多(87%);ESR 增快(63%);高丙种球蛋白血症(58%);CRP 增高(55%);ANA(20%);单克隆丙种球蛋白病(16%);肌酸激酶升高(4%);③影像学表现:典型的肌肉 MRI 表现是 T₁加权成像显示受累筋膜增厚,T₂加权成像呈高信号,增强扫描增厚的筋膜明显强化(100%);不典型表现包括筋膜周围的肌肉组织(37%)及皮下组织(25%)高信号;④病理改变:典型的病理改变是筋膜增厚并伴随淋巴细胞(95%)、嗜酸性粒细胞(69%)及浆细胞和巨噬细胞(39%)浸润。其他病理改变包括真皮胶原硬化(37%)和间质性肌炎(12%)。

3 讨论

EF 是一种少见的以筋膜弥漫性肿胀、硬化为特点

的结缔组织病,平均发病年龄在 40 ~ 50 岁^[2],无性别差异^[3]。其病因和发病机制尚不清楚。血液病,感染,自身免疫性疾病,过度运动或外伤,药物,实体肿瘤,物理因素等均可能是 EF 的诱发因素和危险因素^[2,4]。部分 EF 患者出现外周血高丙种球蛋白血症,组织活检可发现 IgG 和 C3 在筋膜上沉积,因此有学者认为异常的免疫反应是 EF 的主要发病机制^[5]。EF 患者体内升高的 IL-5 可促使嗜酸性粒细胞脱颗粒,引起组织金属蛋白酶抑制剂 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1)聚集在筋膜上,导致组织纤维化^[6]。EF 患者筋膜中浸润的炎性细胞中有包含颗粒蛋白酶 B 的 CD8+T 淋巴细胞,提示发生细胞毒性免疫反应^[7]。CD34 和 CD40 的异常表达与组织纤维化有关^[8]。

EF 早期表现为患肢红痛性水肿,病情逐渐进展,受累区域皮肤和软组织增厚、变硬。典型皮损为橘皮征和沟槽征^[9]。约 1/3 患者可出现硬斑病样皮损。皮损多呈对称性分布,但也可单侧出现^[10]。最常受累的部位是肢体,躯干也可累及,面部、手及足很少受累^[4]。躯干广泛受累可导致限制性肺疾病;筋膜炎扩散至肌束膜后患者可出现肌无力、肌痛等症状^[11]。严重皮肤硬化可引起关节挛缩和肌腱回缩,表现为祈祷征^[12]。高达 40% 患者出现炎性多关节炎。其他常见症状可包括肌痛、体重减轻、肌无力、晨僵、腕管综合症^[3,4]。一般无雷诺现象,内脏受累较少,但胸腔积液、限制性肺病^[13]、心脏^[14]及肾脏^[15]受累均曾有报道。

EF 最特征性的实验室检查特征是外周血嗜酸性粒细胞增多,但这不是诊断 EF 的必要条件,与疾病严重程度无关,也不是监测疾病活动的有效指标^[3,4]。50% 以上患者可出现 CRP 增高,ESR 增快及高丙种球蛋白血症^[4]。不到 25% 的患者可出现低滴度阳性的 ANA,但抗 DNA 抗体或抗 ENA 抗体阴性^[3]。TIMP-1 是评估疾病活动的血清学指标^[6]。血清肌酸激酶很少升高,如升高提示中度以上肌肉受累^[3]。血清醛缩酶可升高,是疾病活动的有效指标^[16]。

MRI 是目前诊断 EF 最好的影像学方法^[17],且有助于评估疾病活动和疗效。典型表现是 T₁加权成像显示受累筋膜增厚,T₂加权成像呈高信号,增强扫描增厚的筋膜明显强化。少数情况下邻近的肌肉组织及皮下脂肪呈异常信号。此外,超声可发现 EF 患者筋膜增厚、皮下组织压缩性降低,并可监测病情变化^[18]。PET 可显示筋膜摄取氟脱氧葡萄糖,并可排除潜在的实体肿瘤^[19]。

受累部位全层皮肤、筋膜、肌肉活检并病理检查是

确诊EF的金标准。典型的病理改变是筋膜增厚、纤维化并伴随淋巴细胞(主要是CD8+淋巴细胞)、浆细胞、巨噬细胞浸润^[9]。嗜酸性粒细胞浸润不是诊断EF的必要条件^[20]。炎症可不同程度地扩散至表皮、真皮、肌外膜和肌束膜^[11]。累及表皮和真皮时可出现硬斑病样皮损。

目前尚无统一的EF诊断标准。主要依靠典型的临床表现、实验室检查、影像学表现和典型的病理改变才可做出诊断。2014年Pinal-Fernandez等^[9]学者提出EF的诊断标准,其中包括2条主要标准和5条次要标准。主要标准:对称或不对称性,弥漫性(四肢、躯干和腹部)或局限性(四肢)的皮肤及皮下组织肿胀、硬化及增厚;筋膜增厚伴随淋巴细胞和巨噬细胞聚集,伴或不伴嗜酸性粒细胞浸润。次要标准:外周血嗜酸性粒细胞增多 $>0.5 \times 10^9/L$;高丙种球蛋白血症 $>1.5 g/L$;肌无力和或醛缩酶水平升高;沟槽征和或橘皮征;MRI的T₂加权成像受累筋膜呈高信号。在除外系统性硬皮病诊断后,符合2条主要标准或符合1条主要标准及2条次要标准可诊断为EF。

EF需要与以下疾病相鉴别:①系统性硬皮病。隐匿性起病,逐渐进展呈弥漫性皮肤硬化,常累及手、足及面部,可引起指硬皮病和小口畸形,雷诺现象及系统受累多见。无外周嗜酸性粒细胞增加。病变多限于表皮及真皮内,筋膜一般正常,主要病理特征为受累组织的纤维化和微血管闭塞。甲襞毛细血管显微镜检查常见毛细血管扩张等异常改变。对激素治疗多不敏感^[3,4]。②嗜酸性粒细胞-肌痛综合征。多有L-色氨酸过量摄入史,典型症状有严重广泛的肌肉疼痛及肌力下降,可累及多系统,常伴皮疹。实验室检查显示外周血中嗜酸性粒细胞增高,病理特点是表皮纤维化,筋膜增厚伴单核细胞或嗜酸性粒细胞浸润,肌束膜可见炎细胞浸润,伴有肌纤维萎缩和坏死^[21]。③多发性肌炎。侵犯肌肉为主,无筋膜增厚及嗜酸性粒细胞升高等EF特异性表现,CK值常显著增高,肌炎相关抗体及心电图、肌肉MRI等可与EF鉴别^[20]。

10%~20%患者未经治疗病情可自行缓解,其他患者则需要免疫调节治疗和物理治疗^[22]。EF的一线治疗药物是中到大剂量的糖皮质激素(0.5-1.0 mg/kg/d)。患者症状可在数周或数月内获得改善,症状改善后需逐渐减量并维持数年以上。对于激素不敏感或病情反复的患者可加用免疫抑制剂如甲氨蝶呤、环孢菌素及羟氯喹等^[23]。文献报道静脉注射免疫球蛋白^[24]、使用生物制剂英夫利西单^[25]及光化学治疗^[26]等有效。物理治疗

可预防关节挛缩或改善关节挛缩引起的活动受限^[23]。并发腕管综合征的患者,症状明显可考虑行腕管减压、正中神经松解术。

EF预后一般较好,79%~90%患者激素治疗可部分或完全缓解。发病年龄早、躯干受累及硬斑病样皮损往往提示难治性EF^[3]。当伴发血液病^[4]或恶性肿瘤^[22]时预后较差。该病患者常因全身肌肉酸痛、僵硬感就诊神经科,因此神经内科医师需提高对该病的认识以便做出正确的诊断及治疗。

参考文献

- [1] Shulman LE. Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome[J]. Trans Assoc Am Physicians, 1975, 88: 70-86.
- [2] Bischoff L, Derk CT. Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature[J]. Int J Dermatol, 2008, 47: 29-35.
- [3] Lebeaux D, Frances C, Barete S, et al. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease): new insights into the therapeutic management from a series of 34 patients[J]. Rheumatology (Oxford), 2012, 51: 557-561.
- [4] Lebeaux D, Sène D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease)[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2012, 26: 449-458.
- [5] Moore TL, Zuckner J. Eosinophilic fasciitis[J]. Semin Arthritis Rheum, 1980, 9: 228-235.
- [6] Jinnin M, Ihn H, Yamane K, et al. Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and 2 in patients with eosinophilic fasciitis[J]. Br J Dermatol, 2004, 151: 407-412.
- [7] Toquet C, Hamidou MA, Renaudin K, et al. In situ immunophenotype of the inflammatory infiltrate in eosinophilic fasciitis[J]. J Rheumatol, 2003, 30: 1811-1815.
- [8] Jinnin M, Ihn H, Yazawa N, et al. Circulating soluble CD40 ligand in patients with eosinophilic fasciitis[J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62: 190-191.
- [9] Pinal-Fernandez I, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13: 379-382.
- [10] Sharma A, Ray R, Sridhar J, et al. A rare case of unilateral eosinophilic fasciitis associated with ipsilateral extragenital lichen sclerosus[J]. Indian Dermatol Online J, 2016, 7: 386-389.
- [11] Serratrice G, Pellissier JF, Roux H, et al. Fasciitis, perimyositis, myositis, polymyositis, and eosinophilia[J]. Muscle Nerve, 1990, 13: 385-395.
- [12] Pardos-Gea J. Positive prayer sign in eosinophilic fasciitis[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56: 628.
- [13] Killen JW, Swift GL, White RJ. Eosinophilic fasciitis with pulmonary and pleural involvement[J]. Postgrad Med J, 2000, 76: 36-37.
- [14] Rizzo S. Eosinophilic pleuropneumonitis and fasciitis. A new case[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2002, 57: 311-313.
- [15] Kirschstein M, Helmchen U, Jensen R, et al. Kidney involvement in a 17-year-old boy with eosinophilic fasciitis[J]. Clin Nephrol, 1999, 52: 183-187.
- [16] Fujimoto M, Sato S, Ihn H, et al. Serum aldolase level is a useful indicator of disease activity in eosinophilic fasciitis[J]. J Rheumatol, 1995, 22: 563-565.
- [17] Dybowski F, Neuen-Jacob E, Braun J. Eosinophilic fasciitis and myositis: use of imaging modalities for diagnosis and monitoring[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67: 572-574.
- [18] Kissin EY, Garg A, Grayson PC, et al. Ultrasound assessment of subcutaneous compressibility: a potential adjunctive diagnostic tool in eosinophilic fasciitis[J]. J Clin Rheumatol, 2013, 19: 382-385.
- [19] Kim HJ, Lee SW, Kim GJ, et al. Usefulness of FDG PET/CT in the diagnosis of eosinophilic fasciitis[J]. Clin Nucl Med, 2014, 39: 801-802.
- [20] Antic M, Lautenschlager S, Itin PH. Eosinophilic fasciitis 30 years

after-what do we really know?Report of 11 patients and review of the literature[J]. *Dermatology*, 2006, 213: 93-101.

[21] Allen JA, Peterson A, Sufit R, et al. Post-epidemic eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63: 3633-3639.

[22] Islam MN, Islam MA, Abdal SJ, et al. Eosinophilic fasciitis: what matters in management in a developing country--a case report with two and a half-year follow-up[J]. *J Health Popul Nutr*, 2012, 30: 117-120.

[23] Wright NA, Mazori DR, Patel M, et al. Epidemiology and treatment of eosinophilic fasciitis: an analysis of 63 patients from 3 tertiary care centers[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152: 97-99.

[24] Pimenta S, Bernardes M, Bernardo A, et al. Intravenous immune globulins to treat eosinophilic fasciitis: a case report[J]. *Joint Bone Spine*, 2009, 76: 572-574.

[25] Khanna D, Agrawal H, Clements PJ. Infliximab may be effective in the treatment of steroid-resistant eosinophilic fasciitis: report of three cases[J]. *Rheumatology*, 2010, 49: 1184-1188.

[26] Horacek E, Sator PG, Gschnait F. 'Venous furrowing': a clue to the diagnosis of eosinophilic fasciitis. A case of eosinophilic fasciitis ultimately treated with oral PUVA therapy[J]. *Dermatology*, 2007, 215: 89-90.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第499页)

脑水肿是脑出血后最常见的并发症,血脑屏障在脑出血后迟发性脑水肿的形成中有重要作用。AQP₄蛋白是水通道蛋白,广泛分布于中枢神经系统星形胶质细胞上,参与组成血脑屏障。AQP₄蛋白可通过多途径、多机制参与脑出血后脑水肿的形成和吸收。在血管源性脑水肿机制中,AQP₄可加速水肿的消退,减轻水肿^[12]。通过敲除、敲低或关闭AQP₄蛋白能明显减轻细胞毒性脑水肿^[12]。AQP₄蛋白在脑水肿病理过程中的作用需要针对不同病因,在不同阶段进行分析。

AQP₄基因位于人类染色体18q11.2与q12.1之间,AQP₄基因多态性与AQP₄蛋白的水渗透功能相关,AQP₄基因存在多个SNP位点可能与创伤性脑损伤后脑水肿相关^[7,8]。本研究筛选了rs1058424,rs3763043和rs335931这3个标签SNP位点,其中rs1058424和rs3763043位于3'非编码区,rs335931位于4,5外显子之间的内含子区域。结果显示AQP₄基因rs3763043多态性与HICH后迟发性脑水肿发生密切相关,T等位基因可能是迟发性脑水肿发生的危险因素。既往有研究结果显示,该位点多态性与创伤性脑损伤后脑水肿及预后密切相关,但其具体生物功能目前仍不明确^[8]。本研究未发现rs1058424和rs335931多态性与HICH后迟发性脑水肿具有相关性,期待后续大样本研究进一步证实。

本研究分析结果显示持续发热、基线出血体积和NIHSS评分也是迟发性脑水肿发生的独立危险因素,提示对于合并持续发热,入院时基线出血体积较大和NIHSS评分较高的HICH患者,需要仔细评估其发生迟发性脑水肿的可能性,选择更合适的治疗方案。

本研究为单中心小样本研究,所得到的结果可能存在偏差;其次,本研究仅选取满足最小等位基因频率>0.15等条件的3个SNP位点,不排除可能存在其他

SNP与迟发性脑水肿相关;最后,ICH后迟发性脑水肿的发病机制十分复杂,不仅与局部复杂多变的病理环境相关,还可能是多基因共同表达的结果,AQP₄基因多态性与其他因素、其他基因相互作用的具体机制也有待进一步展开。

参考文献

[1] Cheripelli BK, Huang X, Macisaac R, et al. Interaction of Recanalization, Intracerebral Hemorrhage, and Cerebral Edema After Intravenous Thrombolysis[J]. *Stroke*, 2016, 47: 1761-1767.

[2] Mccourt R, Gould B, Gioia L, et al. Cerebral perfusion and blood pressure do not affect perihematoma edema growth in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2014, 45: 1292-1298.

[3] Masuda Y, Ishikawa E, Yamamoto T, et al. Early Postoperative Expansion of Parenchymal High-intensity Areas on T2-weighted Imaging Predicts Delayed Cerebral Edema Caused by Carmustine Wafer Implantation in Patients with High-grade Glioma[J]. *Magn Reson Med Sci*, 2015, 15: 299-307.

[4] Kofler M, Schiefficker A, Ferger B, et al. Cerebral Taurine Levels are Associated with Brain Edema and Delayed Cerebral Infarction in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2015, 23: 321-329.

[5] Rama Rao KV, Verkman AS, Curtis KM, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces encephalopathy and brain edema in experimental acute liver failure[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 63: 222-228.

[6] Katada R, Nishitani Y, Honmou O, et al. Expression of aquaporin-4 augments cytotoxic brain edema after traumatic brain injury during acute ethanol exposure[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180: 17-23.

[7] Kleffner I, Bungeroth M, Schiffbauer H, et al. The role of aquaporin-4 polymorphisms in the development of brain edema after middle cerebral artery occlusion[J]. *Stroke*, 2008, 39: 1333-1335.

[8] Dardiotis E, Paterakis K, Tsiygoulis G, et al. AQP4 tag single nucleotide polymorphisms in patients with traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31: 1920-1926.

[9] 宛丰, 黄梅, 吕衍文, 等. MMP-9与脑出血后迟发性脑水肿的关系研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2014, 21: 110-112.

[10] Potapov AA, Iusupova MM, Tenedieva VD, et al. [Clinical and prognostic value of inflammatory genetic markers in traumatic brain injury] [J]. *Zh Vopr Neurokhirur Im N N burdenko*, 2012, 76: 90-95.

[11] 许淑红, 康辰, 陈美灵, 等. 大鼠脑缺血/再灌注后早期AQP4的动态表达及其与脑水肿关系的研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32: 1433-1441.

[12] 张程程, 鲁宏, 陈建强. 大鼠脑挫伤后脑组织水通道蛋白4表达及其与脑水肿的关系[J]. *中华创伤杂志*, 2015, 31: 158-163.

(本文编辑:唐颖馨)