文章编号:1000-5404(2014)04-0321-05

论著

猪颈动脉支架植入术后 PPAR-γ 的表达变化及对血管平滑肌表型转化的影响

杨源瑞,郑 波,周振华,吴虹辰,刘 渠,陈康宁 (400038 重庆,第三军医大学西南医院神经内科)

[摘要] **目的** 探讨核转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR-γ)在猪颈动脉支架植入后的表达及对血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)表型转化的影响。**方法** 小型猪12只,为3组:①正常对照组(4只);②支架植入组(4只);③罗格列酮(ROSI)治疗支架组(4只)。应用血管造影观察血管形态;应用免疫组织化学方法观察支架段血管病理组织形态及 PPAR-γ 的表达;Western blot 检测支架段血管中 PPAR-γ、平滑肌22α(smooth muscle 22 alpha, SM22α)蛋白的表达并分析其与血管重构过程中 VSMC 表型转化的关系。**结果** ①血管造影显示3个月后支架植入组狭窄程度较 ROSI 治疗支架组显著[分别为(1.46±0.14)、(0.91±0.13)mm,($P<0.05$)]。②HE 染色结果发现支架植入组血管内膜平滑肌增生较 ROSI 治疗支架组明显;免疫组化示支架植入组血管中 PPAR-γ 的表达评分较正常对照组、ROSI 治疗支架组低[分别为(0.90±0.22)、(5.85±0.29)、(5.04±0.46),$P<0.05$,ROSI 治疗支架组与正常对照组间 PPAR-γ 表达无显著差异($P>0.05$)]。③Western blot 检测结果显示:支架植入组 PPAR-γ/SM22α 的表达水平值低于正常对照组[分别为(3.12±1.42)%/(16.72±5.34)%、(19.87±5.33)%/(68.85±9.73)%, $P<0.05$],VSMC 表型由收缩型向合成型转化;ROSI 治疗支架组 PPAR-γ/SM22α 的表达[(23.17±4.23)%/(58.63±12.81)%]高于支架植入组($P<0.05$),VSMC 表型由合成型向收缩型转化;ROSI 治疗支架组 PPAR-γ/SM22α 表达水平与正常对照组相比无显著差异($P>0.05$)。**结论** PPAR-γ 参与了支架植入术后 VSMC 表型转化过程,PPAR-γ 可能是治疗支架植入术后再狭窄的潜在靶点之一。

[关键词] PPAR-γ;SM22α;血管平滑肌;支架
[中图法分类号] R-332;R394.3;R741.05 [文献标志码] A

Porcine PPAR-γ expression changes and effects on phenotype of vascular smooth muscle after carotid artery stenting

Yang Yuanrui, Zheng Bo, Zhou Zhenhua, Wu Hongchen, Liu Qu, Chen Kangning (Department of Neurology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To study porcine peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-γ) expression changes after carotid artery stent implantation and its influence on the vascular smooth muscle phenotype. **Methods** Twelve miniature pigs were randomly divided into 3 groups, normal control group (control group, $n=4$), stent implantation group (stent group, $n=4$), and stent implantation combined with rosiglitazone (ROSI) treatment group (ROSI group, $n=4$). Angiography was used to observe vascular morphology. Immunohistochemical assay was used to observe the vascular pathological morphology and PPAR-γ expression. Western blotting was used to test the expression changes of PPAR-γ and smooth muscle 22 alpha (SM22α) in blood vessels with stents and analyze their relationship with vascular smooth muscle phenotype transformation of vascular remodeling. **Results** Angiography showed that the extent of vessel stenosis in the stent group was higher than that in the ROSI group after 3 months (1.46 mm±0.14 mm *vs* 0.91 mm±0.13 mm, $P<0.05$). The results of HE staining found that in stent group, the intimal proliferation of smooth muscle was higher than that in ROSI group. Immunohistochemical assay results showed the expression score of PPAR-γ in the stent group was lower than those in the control group and ROSI group (0.90±0.22 *vs* 5.85±0.29 *vs* 5.04±0.46, $P<0.05$), while the ROSI group and control group had no significant difference ($P>0.05$). Western blot results showed that the expression of PPAR-γ/SM22α of the stent group was lower than that of the control group

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81271672)
[通信作者] 陈康宁,电话:(023)68754154,E-mail:ckn_640826@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131114.1425.008.html(2013-11-14)

[(3.12 ± 1.42)%/(16.72 ± 5.34)% *vs* (19.87 ± 5.33)%/(68.85 ± 9.73)%, $P < 0.05$]. Phenotype of vascular smooth muscle of the stent group transformed from contractile type to synthetic type. Expression of PPAR-γ/SM22α in the ROSI group [(23.17 ± 4.23)%/(58.63 ± 12.81)%] was higher than that of the stent group ($P < 0.05$). Phenotype of vascular smooth muscle of the ROSI group transformed from synthetic type to contractile type. No significant difference was observed in PPAR-γ/SM22α expression between the ROSI group and the control group. **Conclusion** PPAR-γ participates in the process of vascular smooth muscle phenotype conversion after stent implantation, and thus may be one potential target for the treatment of restenosis after stent implantation.

[**Key words**] peroxisome proliferator activated receptor gamma; smooth muscle 22 alpha; vascular smooth muscle; stent

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81271672). Corresponding author: Chen Kangning, Tel:86-23-68754154, E-mail: ckn_640827@126.com

脑血管支架植入术后再狭窄的防治是脑血管病微创治疗后的重点和难点。目前再狭窄发生机制尚未明确,对再狭窄的机制进行深入研究是寻找行之有效防治途径的前提。脑血管支架植入术后的再狭窄是多因素参与的复杂过程,包括术后早期的血栓形成和中晚期的内膜增生和血管重塑。既往针对血管再狭窄的防治研究着眼点主要在内膜的变化,包括药物干预、新型支架技术等多集中于促进血管内膜的再内皮化,阻止血管内膜和基质增生[1-2]。近年来,中膜血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)表型转化成为研究血管重构过程中的热点[3],研究结果提示中膜处 VSMC 的增殖、迁移是血管再狭窄的主要原因和病理生理基础。有研究[4]发现核转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR-γ)对脑血管重构有重要的调控作用。

PPAR-γ 是一类由配体激活的核转录因子,具有多种生物学效应,如调节脂质代谢和糖代谢、抗动脉粥样硬化、抗纤维化作用等。猪与人在血管支架植入后的组织病理学变化基本相同[5],本实验拟采用小型猪建立颈动脉支架植入模型并对部分支架植入动物模型给予 PPAR-γ 激动剂药物罗格列酮干预,观察 PPAR-γ 的变化及对 VSMC 表型转化的影响,旨在探讨 PPAR-γ 对 VSMC 表型转化的影响及其机制,为临床脑血管支架置入后再狭窄的防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 健康广西巴马小型猪,4月龄,体质量(20 ± 2)kg,购自第三军医大学实验动物中心。

1.1.2 主要试剂 罗格列酮钠片(太极集团涪陵制药厂),PPAR-γ 兔抗猪多克隆抗体(购自 ABD Serotec 公司),SM22α 兔抗猪多克隆抗体(购自 Santa Cruz Biotechnology 公司)。β-actin兔抗猪多克隆抗体(购自 GeneTex 公司)。辣根酶标记山羊抗兔 IgG(H + L)、抗兔免疫组化染色试剂盒(购自中杉金桥公司)。

1.1.3 主要仪器 数字减影血管造影(DSA)X 射线机(Artis Floor,SIEMENS)。化学发光成像仪(IS4000MM)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 12只小型猪分为植入支架组(8只)和正常对照组(4只),植入支架组分为罗格列酮(rosiglitazone, ROSI)治疗支架组[罗格列酮水溶液 0.5 mg/(kg·d)]和支架植入组(等体积 0.9% 氯化钠注射液),采用鼻饲胃管给药,时间为术前 7 d 至术后 3 个月。

1.2.2 猪颈动脉支架植入模型 经右侧腹股沟斜形切口逐层分离暴露股动脉插入 6F 动脉鞘,经导管鞘插入 6F 导引导管行颈动脉造影并测量动脉局部血管腔的直径。将带支架 Apollo 球囊(球囊最大直径 4 mm,长度 20 mm)根据 Marker 标志插入颈动脉支架预植入部位进行球囊扩张,压力为 10 ~ 12 atm (1atm = 101.325 kPa),球囊扩张直径超过局部血管直径的 30% ~50%,将支架释放于颈动脉球囊扩张处,8只小型猪共植入支架 20 枚。

1.2.3 血管取材 术后3个月行血管造影,造影结束后采用静脉注射氯化钾处死猪,并迅速取出支架段颈动脉组织约 4.0 cm,血管用 0.9% 的肝素化生理盐水灌注冲洗,1/4 段固定在 4% 中性福尔马林溶液中用于制作免疫组化切片[6]。3/4 段液氮保存,用于 Western blot 检测。

1.2.4 血管新生内膜的形态学观察 于术后3个月取材,采用石蜡包埋与切片,切片厚度 5 μm,取标本的前、中、后切片进行病理组织 HE 染色。每组共 6 个标本,每个标本分析 4 张切片。

1.2.5 免疫组织化学染色 为防止金属支架对免疫组化分析结果的影响,将支架段血管用剪刀剪成 2 mm 的小段后,在显微镜下仔细分离剥除支架[7]。采用常规石蜡包埋与切片,切片厚度 4 μm,病理组织免疫组织化学方法行 PPAR-γ 免疫组织化学染色。阳性细胞核呈棕黄色。免疫组化染色的结果参考 Krajewska 等[8]标准判断,采用双盲法在显微镜下进行评分。先按阳性细胞比例将无、>1% ~25%、>25% ~50%、>50% ~75% 及 >75% ~100% 依次计为 0 ~ 4 分;按着色程度分为:基

本未着色,染色与背景相似者为 0 分;着色浅,略高于背景者为 1 分;中度着色,明显高于背景者为 2 分;强染,着色深者为 3 分。综合 2 项后为总得分。

1.2.6 Western blot 检测血管组织中 PPAR-γ、SM22α 的蛋白表达 取冻存血管组织匀浆,提取总蛋白,精确测量样品中蛋白样品含量,SDS-PAGE 胶分离电泳,电转法转移蛋白至 PVDF 膜上,封闭液封闭,PPAR-γ(1∶1 000)、SM22α(1∶300)按比例分别加入一抗稀释液,同时加入兔抗 β-actin(1∶2 000)单抗稀释液,常温 4℃过夜,洗膜后加入二抗稀释液(1∶2 000)(羊抗兔 IgG-HRP),室温下反应 1.5 h。最后应用化学发光试剂盒检测,凝胶扫描成像系统分析,运用 Image J 软件,以目的条带与 β-actin 的光密度值的比值作为蛋白的相对表达量。

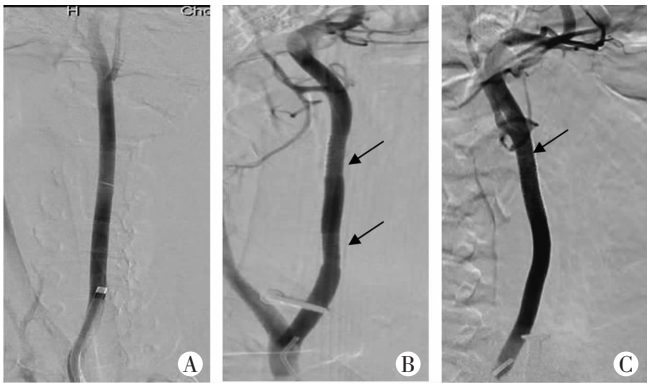
1.3 统计学分析

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用 GraphPad Prism v 5.0 统计分析软件,两组间均数的比较用 t 检验。

2 结果

2.1 猪颈动脉植入 3 个月后血管形态变化

8 只小型猪成功植入 20 枚金属裸支架,直到被处死前所有小型猪均健康存活。图 1A 为血管未植入支架的正常对照,图 1B 和图 1C 为血管支架植入 3 个月后造影,可以发现支架植入组血管较 ROSI 治疗支架组的支架段血管狭窄($P<0.05$,图 1,表 1)。



A:正常对照组; B:支架植入组 ↑:示支架植入段血管 3 个月后狭窄; C:ROSI 治疗支架组 ↑:示支架植入段血管 3 个月后未见明显狭窄

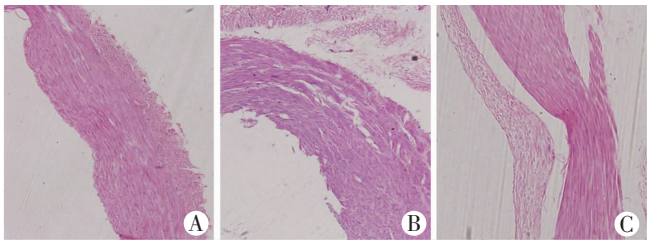
图 1 各组猪颈动脉植入 3 个月后血管造影表现

表 1 各组猪血管直径值比较($n=4$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	血管初始直径(mm)	支架植入血管初始最小直径(mm)	支架植入 3 个月后最小直径(mm)	血管直径狭窄(mm)
支架植入组	4	4.02±0.10	4.88±0.12	3.41±0.15	1.46±0.14
ROSI 治疗支架组	4	4.05±0.13	5.08±0.11	4.17±0.12	0.91±0.13
P 值		0.87	0.27	<0.01	<0.05

血管直径狭窄 = 支架植入血管初始最小直径-支架植入 3 个月后最小直径

HE 染色观察各组植入支架段颈动脉:正常动脉内膜均一,中膜层弹力纤维排列有序,平滑肌细胞正常,无增生,血管管壁无增厚(图 2A),动脉内弹力层破坏明显、中膜层弹力纤维排列紊乱,血管壁内膜有不同程度增厚,主要为上皮细胞及平滑肌细胞组成,伴有脂质斑块,泡沫细胞积聚(图 2B),大部分内膜与中膜分离,可能为剥脱支架过程中导致组织分离所致,中膜层弹力纤维排列基本有序,中膜于支架梁下方明显变薄,平滑肌细胞正常,增生的内膜多为内膜基质增生,平滑肌细胞少见(图 2C)。

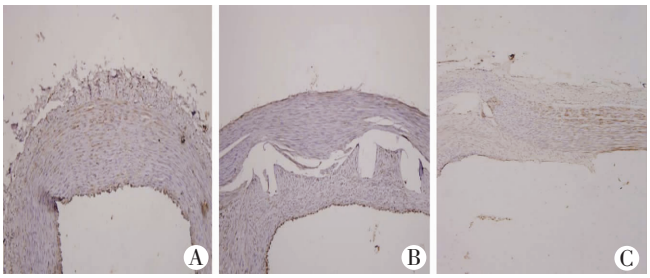


A:正常对照组;B:支架植入组;C:ROSI 治疗支架组

图 2 各组猪颈血管组织 HE 染色观察 (×100)

2.2 猪颈动脉血管 PPAR-γ 的免疫组化结果

PPAR-γ 在正常血管、支架植入组和 ROSI 治疗支架组的动脉血管相对表达为(5.85±0.29)、(0.90±0.22)和(5.04±0.46)。PPAR-γ 在支架植入组的表达明显减少($P<0.05$);ROSI 治疗支架组较支架植入组 PPAR-γ 表达显著增加($P<0.05$),与正常血管相比表达差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 3。

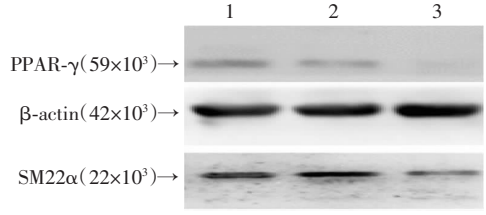


A:正常对照组;B:支架植入组;C:ROSI 治疗支架组

图 3 各组猪颈动脉血管组织 PPAR-γ 免疫组化观察 (S-P ×100)

2.3 Western blot 检测猪颈动脉血管 PPAR-γ、SM22α 蛋白的表达

Western blot 检测结果显示,PPAR-γ 在正常对照组、支架植入组、ROSI 治疗支架组的相对表达分别为:(19.87±5.33)%、(3.12±1.42)%、(23.17±4.23)%,SM22α 在上述 3 者的相对表达量为(68.85±9.73)%、(16.72±5.34)%、(58.63±12.81)%。PPAR-γ/SM22α 蛋白表达水平在支架植入组与正常对照组相比下降($P<0.05$),ROSI 治疗支架组 PPAR-γ/和 SM22α 的表达较支架植入组显著上升($P<0.05$),ROSI 治疗支架组与正常对照组 PPAR-γ/和 SM22α 表达对比无统计学意义($P>0.05$)。见图 4。



1:正常对照组;2:ROSI 治疗支架组;3:支架植入组

图 4 Western blot 检测各组猪颈动脉血管 PPAR-γ、SM22α 蛋白的表达

3 讨论

脑卒中日益成为威胁人类健康和生命的主要疾病之一,其中约80%是缺血性脑卒中,20% ~30% 的缺血性脑卒中由颈动脉狭窄病变引起。颈动脉支架术(carotid artery stenting, CAS)由于其微创、安全的特点已成为治疗颈动脉狭窄的一种重要手段,已广泛应用于缺血性卒中的二级预防。但颈动脉支架后再狭窄的高发率引起越来越多的重视,再狭窄的发生严重影响了血管支架植入术的远期疗效。VSMC的增殖变化是血管再狭窄重构过程中不容忽视的一个重要原因,是组成血管增生内膜的主要成分。因此,针对阻止VSMC这种病理机制发生的措施对动脉血管支架植入治疗的预后,减少血管再狭窄发生是非常有益的。

PPAR-γ作为核受体转录因子,在VSMC上有丰富表达[9],具有活跃的血管生物学效应。Beyer等[10]在脑动脉血管重构的研究中证实了PPAR-γ对抗血管重构的作用,发现PPAR-γ基因失活突变小鼠的脑小动脉最大舒张直径减小、血管壁厚度和横断面积增大、脑小动脉发生肥厚性内向性重构。有研究[11]证实在高血压大鼠的脑血管重构过程中,伴随着VSMC的表型转化,出现明显的增生和迁移,表现为合成型VSMC的特点,同时VSMC中PPAR-γ mRNA和蛋白表达均较对照组明显升高。Karim等[12]研究发现PPAR-γ与调节VSMC表型转化的多种分子之间存在交叉作用,血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ,AngⅡ)是高血压时促进VSMC向合成表型转化的主要因子,而PPAR-γ激动剂罗格列酮可使肠系膜动脉中的AT1受体表达下调,从而抑制AngⅡ的作用。

在本实验中,通过球囊过度扩张损伤颈动脉及支架植入的方式建立了小型猪脑血管支架植入模型,并在3个月后的血管造影检测中证实了支架血管再狭窄。对比血管支架植入前后PPAR-γ表达的变化,从细胞的增殖以及分化标志蛋白的表达水平等方面对VSMC的表型转化情况进行评价。结果发现,血管支架植入后,PPAR-γ的表达明显下降,同时标志VSMC分化的特异收缩蛋白分子SM22α含量显著下降,说明VSMC由收缩型向不稳定的合成型转化,细胞收缩能力下降,发生迁移、黏附和细胞增殖等生物学行为变化,血管HE染色可见血管中膜层弹力纤维排列紊乱,增生内膜可见大量VSMC[13]。支架植入并给予PPAR-γ激动剂罗格列酮干预后,PPAR-γ的表达升高,同时SM22α表达显著升高,血管HE染色见血管中膜层弹力纤维排列基本有序,血管内VSMC的增生显著下降。研究结果提示,在支架置入血管后,由于异物刺激、机械压力等的影响导致PPAR-γ表达变化在VSMC表型的转化中起重要作用。

关于支架植入术后病理性血管重构的发生机制,既往的研究多集中在VSMC异常增殖、凋亡、迁移等环节。但有研究[14]发现,血管重构的细胞学基础是VSMC的增殖和迁移,这一过程开始于VSMC的表型转化,VSMC的表型转化是比增殖和迁移发生更早的关键性起始步骤。因此,我们推测:PPAR-γ通过影响VSMC的表型转化,在起始阶段抑制了VSMC的增殖、迁移以及细胞外基质的分泌,从而起到改善血管支架植入术后血管重构的作用。

PPAR-γ可能通过抑制蛋白激酶G(protein kinase G, PKG)/磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B,Akt)信号通路调节动脉平滑肌细胞的表型转化,进而抑制其增殖和迁移,改善血管支架植入术后血管重构。PPAR-γ激动剂罗格列酮可抑制VSMC中PI3K/Akt信号通路,降低AngⅡ诱导脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)和蛋白合成的作用,并抑制细胞增殖,因而对AngⅡ诱导的细胞生长起负性调节作用。有研究[15]采用Ad-PKG转染大鼠脑VSMC,能够抑制血性脑脊液刺激的脑VSMC异常增殖,提示PKG在脑VSMC的异常增殖中具有重要作用。

本研究表明,PPAR-γ参与了小型猪颈动脉植入支架后VSMC表型转化的过程,调控支架植入后VSMC的表型转化可能是预防和治疗颈动脉支架植入术后血管重构所致再狭窄发生的关键环节。本实验为进一步研究脑血管支架植入后血管重构机制奠定了一定实验基础,但其主要作用机制还需作深入研究。PPAR-γ可能是脑动脉支架植入术后调控脑动脉重构的关键分子,对PPAR-γ表达和活性的调节有望在将来成为防治脑动脉支架植入术后动脉重构及其并发的再狭窄的重要突破口。

参考文献:

[1] George U, Santhosh K, Pandian J. Current status of stenting in intracranial atherosclerotic disease: the story thus far and the way ahead [J]. Neurol India, 2011, 59(3): 383 - 389.

[2] Tiefenbacher C P. State of the art in carotid artery stenting 2012[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2012, 137(39): 1931 - 1933.

[3] Curcio A, Torella D, Indolfi C, *et al*. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting: approach to therapy [J]. Circ J, 2011, 75(6): 1287 - 1296.

[4] Culman J, Zhao Y, Gohlke P, *et al*. PPAR-gamma: therapeutic target for ischemic stroke [J]. Trends Pharmacol Sci, 2007, 28(5): 244 - 249.

[5] Carter A J, Laied J R, Farb A, *et al*. Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle cell proliferation in a porcine prolifetative restenosis model[J]. J Am Coll Cardiol, 1994, 24(5): 1398 - 1405.

[6] Cremers B, Kelsch B, Clever Y P, *et al*. Inhibition of neointimal pro-

liferation after bare metal stent implantation with low-pressure drug delivery using a paclitaxel-coated balloon in porcine coronary arteries[J]. Clin Res Cardiol, 2012, 101(5): 385 – 391.
[7] Kong J Y, Wang T Q, Jiang G H, *et al*. Urinary trypsin inhibitor reduced inflammatory response after stent injury in minipig[J]. Pathol Res Pract, 2012, 208(6): 344 – 349.
[8] Krajewski S, Krajewska M, Shabaik A, *et al*. Immunohistochemical determination of *in vivo* distribution of Bax, a dominant inhibitor of Bcl-2[J]. Am J Pathol, 1994, 145(6): 1323 – 1336.
[9] Wang N, Yin R, Liu Y, *et al*. Role of peroxisome proliferator-activated receptor-γ in atherosclerosis: an update[J]. Circ J, 2011, 75(3): 528 – 535.
[10] Beyer A M, Baumbach G L, Halabi C M, *et al*. Interference with PPARgamma signaling causes cerebral vascular dysfunction, hypertrophy, and remodeling[J]. Hypertension, 2008, 51(4): 867 – 871.
[11] Zhang L, Xie P, Wang J, *et al*. Impaired peroxisome proliferator-activated receptor-gamma contributes to phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells during hypertension[J]. J Biol Chem, 2010, 285(18): 13666 – 13677.
[12] Benkirane K, Viel E C, Amiri F, *et al*. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulates angiotensin II-stimulated phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase in blood vessels *in vivo*[J]. Hypertension, 2006, 47(1): 102 – 108.
[13] Dong L H, Lv P, Han M. Roles of SM22α in cellular plasticity and vascular diseases [J]. Cardiovas Hematol Disord Drug Targets, 2012, 12(2): 119 – 125.
[14] Lagna G, Ku M M, Nguyen P H, *et al*. Control of phenotypic plasticity of smooth muscle cells by bone morphogenetic protein signaling through the myocardin-related transcription factors[J]. J Biol Chem, 2007, 282(51): 37244 – 37255.
[15] Luo C, Yi B, Chen Z, *et al*. PKGIα inhibits the proliferation of cerebral arterial smooth muscle cell induced by oxyhemoglobin after subarachnoid hemorrhage[J]. Acta Neurochir Suppl, 2011, 110(Pt 1): 167 – 171.

(**收稿**:2013-09-19;**修回**:2013-10-20)
(编辑 王小寒)

(上接 316 页)

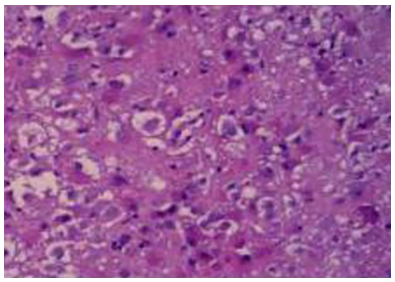


图 2 Lhermitte-Duclos 病脑组织病理学变化 (HE ×400)

2 讨论

LDD 自 1920 年首次报道至今,其性质、发病机制及遗传学改变颇具争议,是发育畸形、错构瘤,还是肿瘤,众说纷纭。2007 年 WHO 将其纳入“神经元和混合神经元-神经胶质肿瘤”,属 WHO Ⅰ级[2]。LDD 可散发,也可合并 Cowden 病,后者为一种罕见的常染色体显性遗传病,以来源于 3 个胚层的多发错构瘤为特征,且患者患恶性肿瘤的风险较高,多为乳腺癌、甲状腺癌和子宫内膜癌[3]。自 1991 年以来,LDD 被认为是 Cowden 病的一部分,且为 Cowden 病的特异性诊断标准[4]。由于 Cowden 病患者全身肿瘤的高发病率,当 LDD 确诊时,对患者进行全身肿瘤筛查和干预十分必要。

正常的小脑皮质由内颗粒细胞层、外分子层及中间的浦肯野细胞层构成。在 LDD 患者,正常的小脑皮质板层结构消失,表现为局限性或弥漫性小脑皮质颗粒细胞层肥大增生和外分子层过度髓鞘化[5],浦肯野细胞层结构消失、白质萎缩,前者往往形成占位效应。LDD 的这些组织学改变似乎兼具先天发育畸形和肿瘤的特点,但 LDD 无浸润性生长和灶周水肿。基于其组织学基础,LDD 在 MRI 上特征性的表现为条纹状改变,即增大小脑叶片皮质的外层部分与正常脑组织相比 T_1WI 呈稍低信号,T_2WI 上呈稍高信号,再加上脑沟内脑脊液的信号特点共同构成 T_1WI 等、低信号,T_2WI 等、高信号交替改变的条纹征。本例即符合此典型表现。

另外,在病变脑叶皮质板层周围有扩大的静脉血管走行,磁敏感加权成像可以清晰显示[6],这是除条纹征外的又一典型 MRI 表现。同时,这些静脉血管也是增强扫描病灶内呈现线条样强化的原因[6-7],本例患者增强扫描即可见此强化征象。静脉血管内含有大量脱氧血红蛋白,后者为顺磁性物质,因 MRI 扫描仪对顺磁性物质的敏感性和磁场强度呈正相关,所以高场强 MRI 扫描仪可以更好地显示这些静脉血管,从而明确病变边界[4],指导手术彻底切除,改善患者预后(因该病复发常与病变切除不彻底有关[8])。本例患者未行 SWI 检查,无法证实 SWI 血管表现。

LDD 虽较为罕见,但 MRI 表现典型,可明确诊断,并明确病变位置、范围及周围组织受压情况,为临床诊疗提供更多信息。另外,MR 在患者远期随访中也起着重要作用。

参考文献:

[1] Kumar R, Vaid V K, Kalra S K. Lhermitte-Duclos disease[J]. Childs Nerv Syst, 2007, 23(7): 729 – 732.
[2] Louis D N, Ohgaki H, Wiestler O D, *et al*. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. Acta Neuropathol, 2007, 114(2): 97 – 109.
[3] Govindan A, Premkumar S, Alapatt J P. Lhermitte-Duclos disease (dysplastic gangliocytoma of the cerebellum) as a component of Cowden syndrome[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2012, 55(1): 107 – 108.
[4] Moenninghoff C, Kraff O, Schlamann M, *et al*. Assessing a dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease) with 7T MR imaging[J]. Korean J Radiol, 2010, 11(2): 244 – 248.
[5] 张体江, 邱丽华, 刘梦奇, 等. 小脑发育不良性神经节细胞瘤 CT、MRI 表现: 附 2 例报告及文献复习[J]. 临床放射学杂志, 2011, 30(1): 136 – 138.
[6] Thomas B, Krishnamoorthy T, Radhakrishnan V V, *et al*. Advanced MR imaging in Lhermitte-Duclos disease: moving closer to pathology and pathophysiology[J]. Neuroradiology, 2007, 49(9): 733 – 738.
[7] 陈利军, 陈士新, 赵志友, 等. Lhermitte-Duclos 病 1 例[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(4): 634.
[8] Inoue T, Nishimura S, Hayashi N, *et al*. Ectopic recurrence of dysplastic gangliocytoma of the cerebellum (Lhermitte-Duclos disease): a case report[J]. Brain Tumor Pathol, 2007, 24(1): 25 – 29.

(**收稿**:2013-11-11;**修回**:2013-11-21)
(编辑 汪勤俭)