

脑血管反应性在缺血性脑卒中预测中的应用

吴倩倩, 孙波, 居克举, 田向阳

南京医科大学附属淮安第一医院神经内科, 江苏 淮安 223300

摘要: 脑血管反应性(CVR)是反应脑血管储备能力的一项指标,是脑血管健康的重要标志。CVR 下降已被证明与多种脑血管病因导致的缺血性脑卒中发生相关,且越来越多的证据表明,CVR 是缺血性脑卒中的重要预测因素,对临床筛选脑卒中高危人群,从而指导这些患者进一步的治疗方案具有重要价值。本文对近年来 CVR 在大脑动脉粥样硬化、烟雾病、脑小血管病、动脉瘤性蛛网膜下腔出血和颈动脉夹层等疾病中缺血性脑卒中风险的预测作用进行综述。在疾病早期可以治疗的阶段评估血流动力学,有望预测疾病的进展,指导采取相应的治疗策略,从而降低缺血性脑血管病的发病率、死亡率和致残率。通过各种技术方法检测 CVR 有望用于多种血流动力学相关疾病的多层次研究。

关键词: 脑血管反应性; 缺血性脑卒中; 预测因素; 大脑动脉粥样硬化; 烟雾病; 脑小血管病; 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 颈动脉夹层

中图分类号: R 743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)11-1594-04

脑血管反应性(cerebrovascular reactivity, CVR)是脑血管健康的一项重要指标^[1],近年来,CVR 下降已被证明与大脑动脉粥样硬化^[2]、烟雾病^[3]、脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)^[4]等多种病因导致的急性缺血性脑卒中的发生密切相关,研究这些疾病中 CVR 与脑卒中发生风险的关系,提前采取措施预防缺血性卒中的发生,有望进一步降低患者的死亡率和致残率。越来越多的证据表明,CVR 在脑血管疾病中是缺血性卒中风险的一个预测指标,有助于识别出缺血性脑卒中高危患者^[2]。

1 CVR 的定义及检测技术

CVR 是指大脑循环通过颅内血管收缩和舒张来对血管刺激作出反应的能力,是脑血流储备的重要组成部分^[1]。临床上可使用多种影像学技术,检测患者经过有效的血管舒张刺激试验前后脑血流量或脑血流速度的变化,计算 CVR 来评估脑血管储备能力^[5]。目前有多种技术可用于检测 CVR,其中正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)^[6]、单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)^[7]、血氧水平依赖性磁共振成像(oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging, BOLD MRI)^[8]、动脉自旋标记磁共振成像(arterial spin labeling magnetic resonance imaging, ASL MRI)^[5]和计算机断层扫描灌注(computed tomography perfusion, CTP)^[9]等影像学方法由于存在价格昂贵、可重复性低、有辐射累积等问题,限制了在临床的广泛应用。与之相比,经颅多普勒超声(transcranial Doppler ultrasound, TCD)是一种无创性检测 CVR 的技术,无放射性且价格低廉,可以监测大脑血流的实时变化,提供有关脑自动调节和侧支循环的信息^[10],目前在临床已广泛用于评估 CVR。

目前临床常用的血管舒张刺激试验有屏气试验、吸入

CO₂ 和静脉注射乙酰唑胺(acetazolamide, ACZ)。屏气试验受试者通常被要求先呼气,然后屏气 10~30 s,在此期间血中 CO₂ 分压升高,诱发的高碳酸血症引起 CVR 扩张,血流量和血流速度发生变化,通过计算屏气指数得出 CVR^[5,11]。这种方法优点是易于操作,不需要外源性造影剂或呼吸设备,缺点是受试者屏住呼吸的能力有限,依赖于受试者依从性,会使重复次数减少。外源性吸入 5%~8% 的 CO₂ 引起的血管舒张作用具有起效和停止迅速的优点,脑血管对 CO₂ 的反应性不会受个体对 CO₂ 通气敏感性的影响^[12],因此吸入 CO₂ 在一定程度上可代替屏气试验。静脉 ACZ 给药也可以用作血管舒张刺激剂,用于 TCD 评估 CVR^[5],该方法有设置简单、患者合作需求少、安全性高等优点,但是 ACZ 有潜在的副作用和禁忌症,并不是所有患者都适用。目前主要的技术问题是,外源性 CO₂ 吸入和 ACZ 给药均缺乏标准化方案,对于 ACZ,使用静脉注射或输液的给药途径、总剂量依赖还是不依赖于体重以及监测时间间隔均不确定^[13]。最近笔者所在的研究团队发明了一种新的方法——低氧死腔通气法,该方法具有操作简便,改善受试者耐受性,可重复性高,与传统屏气法相比最大限度地反应 CVR 等优点^[14],但该方法在临床中推广使用的可行性还需要进一步的验证。

通过将 TCD 和刺激性血管舒张试验相结合来检测 CVR,在临床上已被广泛用于评估患者的颅内血液动力学状态,预测患者未来缺血性脑事件的发生^[15-17]。

2 CVR 对不同病因急性缺血性脑卒中的预测作用

2.1 大脑动脉粥样硬化 在过去的几年里,有许多研究致力于确定大脑动脉狭窄患者未来发生缺血性事件的可靠预测因子,从而识别高危脑动脉狭窄患者,预防缺血性脑卒中的发生。症状性颈内动脉(internal carotid artery, ICA)或大脑中动

脉(middle cerebral artery, MCA)狭窄 $\geq 70\%$ 的患者一直被认为有很高的缺血性脑卒中的风险^[18-19],然而 Kasner 等^[20]研究发现,与颅内动脉狭窄 70%~89% 的患者相比较,动脉狭窄 90%~99% 时发生缺血性卒中的风险相对较低;Inzitari 等^[21]在有症状的 ICA 狭窄 95%~99% 患者中也有类似的发现。以上提示缺血性卒中风险似乎并不总是随着狭窄程度的增加而增加,分析其原因可能与动脉粥样硬化进程中脑侧支循环形成、血流代偿有关,因此不能单纯依靠脑动脉狭窄程度预测缺血性卒中的发生风险。2014 年一项前瞻性研究,通过 CTP 和吸入 5% CO₂ 舒张刺激检测 37 例有症状的 ICA/MCA 狭窄或闭塞患者的 CVR,并通过影像学评估脑血管狭窄程度,对这些患者平均随访 56.9 个月发现,动脉狭窄 $\geq 70\%$ 的患者与狭窄 $< 70\%$ 的患者相比,缺血性卒中风险并没有更高,而 CVR 受损与卒中风险增加相关,结果提示 CVR 可能是比脑动脉狭窄程度更敏感的脑缺血性卒中预测指标^[22]。

在颈动脉狭窄或闭塞患者中,CVR 损伤与脑梗死和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA) 风险之间存在显著相关性^[23]。一项使用 CTP 联合 CO₂ 吸入试验检测 ICA 狭窄患者 CVR 的前瞻性研究,随访至少 5 年,发现 CVR 受损与狭窄同侧缺血性事件包括 TIA 的发生密切相关^[9]。评估 ICA 狭窄患者的 CVR 有助于判断缺血性事件发生的风险,对 ICA 闭塞的患者,同样可以评估 CVR 预测患者发生卒中的风险。Kimiagar 等^[24]发现在 ICA 闭塞患者中,CVR 良好患者闭塞同侧大脑半球发生缺血性事件年风险为 1.8%,而 CVR 受损患者闭塞同侧发生缺血性事件年风险为 7.1%,此外,CVR 受损与闭塞侧远端大脑半球缺血性事件的复发独立相关。Hause 等^[25]对重度 ICA 狭窄或闭塞患者的 CVR 损伤与卒中风险进行 Meta 分析,纳入了 13 个研究,共 991 例患者,平均随访 32.7 个月,结果显示,无症状 CVR 受损患者的缺血性卒中风险比 CVR 正常患者高出 400% ($OR = 3.96, 95\% CI: 2.60 \sim 6.04$)。CVR 是预测有症状或无症状 ICA 狭窄或闭塞患者同侧缺血性事件发生及复发风险的潜在指标,根据 CVR 受损情况可以筛选出具有更高卒中风险的群体。

在颈动脉狭窄、闭塞患者中 CVR 严重降低可预测同侧缺血性脑卒中的风险,但颈动脉狭窄、闭塞除了影响狭窄同侧大脑半球 CVR,由于 Willis 环等侧支循环的代偿作用,还会引起狭窄对侧大脑半球 CVR 的降低^[26]。一侧颈动脉重度狭窄甚至闭塞,侧支循环开放,狭窄对侧血流重分配到狭窄侧,导致狭窄对侧大脑半球 CVR 降低,但狭窄对侧大脑半球 CVR 的降低与脑缺血事件是否存在相关性还需进一步研究。

有研究探讨 MCA 狭窄患者中 CVR 与卒中风险的关系,发现 CVR 的减少与 MCA 狭窄程度密切相关,且有缺血性卒中史患者的 CVR 较无卒中史明显降低^[27]。CVR 下降是 MCA 狭窄患者发生缺血性脑卒中的独立危险因素^[28]。在症状性大脑中动脉重度狭窄患者 CVR 的研究中发现,随访 12 个月后 CVR 正常组缺血性事件年发生率为 0, CVR 下降组为 16.67%, MCA 重度狭窄患者 CVR 的下降也预示着未来有缺血性卒中复发的风险^[29]。评估 MCA 狭窄、闭塞患者的 CVR 有助于预测患者缺血性卒中发生和复发的风险。

对后循环缺血性卒中患者的 CVR 研究发现,大脑后动脉和椎动脉供血区的 CVR 明显低于 MCA 供血区的 CVR,后循环的 CVR 损伤在后循环卒中的发病机制中起着重要的作用^[30]。CVR 可能对后循环缺血性卒中发生风险有一定预测作用,但需要更多的研究进行验证。

目前的证据表明,CVR 是大脑动脉狭窄或闭塞患者发生脑卒中风险的独立预测因子,有必要在大脑动脉狭窄、闭塞患者中进行 CVR 评估,筛选缺血性卒中发生和复发的高危亚群,对这些患者进一步的干预,有望降低其缺血性卒中事件的发生风险。目前一项关于检测 CVR 能否有助于改进 MCA 狭窄或闭塞患者治疗策略的随机对照试验正在进行中,在该试验中评估过 CVR 后患者按 1:1:1 被随机分配到三个组:药物治疗组、经皮血管腔内成形术和支架植入术组、颅内外血管搭桥术组,终点事件为治疗后 6、12、24 个月的所有不良事件和同侧卒中复发,该试验对于探讨 CVR 在动脉硬化性脑卒中患者个体化治疗选择方面的话题具有一定的意义^[31]。

2.2 烟雾病 烟雾病是一种以颈内动脉虹吸部及其近端分支进行性狭窄闭塞为特征的慢性脑血管疾病。手术血运重建治疗是改善烟雾病患者脑血流的有效方法,然而手术血运重建的安全性和有效性在成人烟雾病患者中尚需进一步证实^[32]。不论是否接受手术治疗,成人烟雾病均有较高的卒中复发风险。有研究表明,在非手术治疗的成人烟雾病中,CVR 下降是缺血性卒中复发的预测因子^[3]。另一项成人烟雾病患者接受颞浅动脉-大脑中动脉旁路术的研究显示,在手术前检测的 CVR 受损是术后患者发生严重缺血性事件的独立危险因素^[33]。因此,对于成人烟雾病患者,CVR 下降是缺血性卒中复发的重要预测指标。在儿童烟雾病研究中,用 BOLD MRI 评估 CVR,发现存在盗血状态的特发性烟雾病与缺血性事件风险增加有关,尤其盗血同侧大脑半球缺血性事件的发生风险明显更高,在血运重建术后,术前存在盗血的大脑半球发生缺血性事件的几率仍然较高^[34]。因此,在儿童烟雾病血运重建术前检测 CVR,评估患者血流动力学状态,有助于预测患者发生缺血性事件风险,同时可以判断患者能否从血运重建术中获益,为患者制定个体化治疗方案。

2.3 CSVD CSVD 的影像学特征是存在小的皮质下病变,如白质病变、腔隙性梗死和微出血等。血管内皮功能障碍被认为是 CSVD 的关键发病机制之一,可导致血管持续舒张或收缩功能损害^[4,35]。因此,无论 CSVD 患者的临床表现如何,CVR 都有下降,且白质病变程度越重,CVR 越低^[36]。有研究比较脑干腔隙性梗死 CSVD 患者和 MCA 供血区腔隙性梗死患者的 CVR 发现,椎基底动脉和颈动脉区域的 CVR 都有下降,且在 MCA 供血区 CVR 下降更明显^[37]。常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮层下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)是最常见的脑小血管疾病,可导致缺血性卒中和认知障碍,CADASIL 中 CVR 降低不仅仅是继发于脑损伤,也可能是促进疾病发展的主要因素,CVR 下降与大量腔隙性梗死的发生有关^[38]。在临床中检测 CVR 可能是评估 CSVD 患者病情严重程度的生物标记。

2.4 蛛网膜下腔出血 动脉瘤是蛛网膜下腔出血最常见的病因,迟发性脑缺血是动脉瘤性蛛网膜下腔出血后致残和死亡的主要原因^[39]。寻找有效的预测因子并识别出可能会发生迟发性脑缺血的高危患者,可以改善对这些患者的临床管理,同时缩短低危患者的住院时间。与未破裂动脉瘤相比,动脉瘤性蛛网膜下腔出血后 CVR 下降,这可能与血管痉挛有关^[40]。未破裂动脉瘤患者的同侧 CVR 有暂时性的降低,破裂动脉瘤治疗后,动脉瘤同侧 CVR 也降低,但并不会导致对侧 CVR 的大量减少,对侧 CVR 受损可能是迟发性脑缺血的预测因素^[39]。

2.5 颈动脉夹层 自发性颈动脉夹层是青年脑卒中的常见原因,最初常表现为单侧头痛、颈痛、颅神经麻痹、搏动性耳鸣和或 TIA,随之出现严重症状的缺血性脑卒中,预后不良。缺血的主要机制可能是微栓塞和血流动力学衰竭^[41]。有研究在自发性颈动脉夹层患者中用 TCD 同时检测微栓子和 CVR,发现并非所有存在微栓子的患者都出现卒中,微栓子和 CVR 下降同时存在的患者缺血性卒中的发生风险增加,认为用 TCD 检测同时存在微栓子和 CVR 异常,可以筛选出无卒中颈动脉夹层患者中缺血性脑卒中的高危人群^[41]。

3 总结与展望

本文对近年来 CVR 在大脑动脉粥样硬化、烟雾病、脑小血管病、动脉瘤性蛛网膜下腔出血和颈动脉夹层等疾病中缺血性脑卒中风险的预测作用进行综述。在疾病早期可以治疗的阶段评估血流动力学,有望预测疾病的进展,指导采取相应的治疗策略,从而降低缺血性脑血管病的发病率、死亡率和致残率。通过各种技术方法检测 CVR 有望用于多种血流动力学相关疾病的多层次研究。

参考文献

- [1] Liu PY, De Vis JB, Lu HZ. Cerebrovascular reactivity (CVR) MRI with CO₂ challenge: a technical review [J]. *Neuroimage*, 2019, 187: 104 - 115.
- [2] Paraskevas KI, Veith FJ, Spence JD. How to identify which patients with asymptomatic carotid Stenosis could benefit from endarterectomy or stenting [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 3(2): 92 - 100.
- [3] Noh HJ, Kim SJ, Kim JS, et al. Long term outcome and predictors of ischemic stroke recurrence in adult moyamoya disease [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 359(1/2): 381 - 388.
- [4] Atwi S, Shao H, Crane DE, et al. BOLD-based cerebrovascular reactivity vascular transfer function isolates amplitude and timing responses to better characterize cerebral small vessel disease [J]. *NMR Biomed*, 2019, 32(3): e4064.
- [5] Juttukonda MR, Donahue MJ. Neuroimaging of vascular reserve in patients with cerebrovascular diseases [J]. *Neuroimage*, 2019, 187: 192 - 208.
- [6] Rijbroek A, Boellaard R, Vriens EM, et al. Comparison of transcranial Doppler ultrasonography and positron emission tomography using a three-dimensional template of the middle cerebral artery [J]. *Neurol Res*, 2009, 31(1): 52 - 59.
- [7] Boles Ponto LL, Schultz SK, Leonard Watkins G, et al. Technical issues in the determination of cerebrovascular reserve in elderly subjects using 15O-water PET imaging [J]. *Neuroimage*, 2004, 21(1): 201 - 210.
- [8] Champagne AA, Coverdale NS, Ross A, et al. Multi-modal normalization of resting-state using local physiology reduces changes in functional connectivity patterns observed in mTBI patients [J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 26: 102204.
- [9] Liu SL, Cai J, Ge FG, et al. The risk of ischemic events increased in patients with asymptomatic carotid Stenosis with decreased cerebrovascular reserve [J]. *J Investig Med*, 2017, 65(7): 1028 - 1032.
- [10] Alwatban M, Truemper EJ, Al-Rethaia A, et al. The breath-hold acceleration index: a new method to evaluate cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler [J]. *J Neuroimaging*, 2018, 28(4): 429 - 435.
- [11] Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus [J]. *Stroke*, 1992, 23(5): 668 - 673.
- [12] Howe CA, Caldwell HG, Carr J, et al. Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide is not influenced by variability in the ventilatory sensitivity to carbon dioxide [J]. *Exp Physiol*, 2020, 105(5): 904 - 915.
- [13] Herzig R, Hlustík P, Skoloudík D, et al. Assessment of the cerebral vasomotor reactivity in internal carotid artery occlusion using a transcranial Doppler sonography and functional MRI [J]. *J Neuroimaging*, 2008, 18(1): 38 - 45.
- [14] Ju KJ, Zhong LL, Ni XY, et al. Effects of low oxygen dead space ventilation and breath-holding test in evaluating cerebrovascular reactivity: a comparative observation [J]. *Biomed Mater Eng*, 2017, 28(4): 393 - 400.
- [15] Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and Tia risk in patients with carotid artery Stenosis and occlusion [J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 3): 457 - 467.
- [16] Marshall RS, Rundek T, Sproule DM, et al. Monitoring of cerebral vasodilatory capacity with transcranial Doppler carbon dioxide inhalation in patients with severe carotid artery disease [J]. *Stroke*, 2003, 34(4): 945 - 949.
- [17] Gao YZ, Zhang JJ, Liu H, et al. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia assessed by arterial spin-labeling magnetic resonance imaging [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2013, 10(1): 49 - 53.
- [18] Khan A, Kasner SE, Lynn MJ, et al. Risk factors and outcome of patients with symptomatic intracranial stenosis presenting with lacunar stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43(5): 1230 - 1233.
- [19] Kasner SE. Natural history of symptomatic intracranial arterial stenosis [J]. *J Neuroimaging*, 2009, 19 Suppl 1: 20S - 21S.
- [20] Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial Stenosis [J]. *Circulation*, 2006, 113(4): 555 - 563.
- [21] Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery Stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(23): 1693 - 1700.

- [22] Liu M, Zhou L. Cerebrovascular reserve may be a more accurate predictor of stroke than degree of ICA or MCA stenosis [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20:2082 – 2087.
- [23] Gupta A, Chazen JL, Hartman M, et al. Cerebrovascular reserve and stroke risk in patients with carotid Stenosis or occlusion [J]. *Stroke*, 2012, 43(11):2884 – 2891.
- [24] Kimiagar I, Bass A, Rabey JM, et al. Long-term follow-up of patients with asymptomatic occlusion of the internal carotid artery with good and impaired cerebral vasomotor reactivity [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(10):1285 – 1290.
- [25] Hause S, Oldag A, Breja A, et al. Acute symptomatic extracranial internal carotid occlusion-natural course and clinical impact [J]. *VA-SA*, 2020, 49(1):31 – 38.
- [26] Sam K, Small E, Poulblanc J, et al. Reduced contralateral cerebrovascular reserve in patients with unilateral Steno-occlusive disease [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38(2):94 – 100.
- [27] Lee JY, Lee YS. Vasomotor reactivity in middle cerebral artery Stenosis [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 301(1/2):35 – 37.
- [28] 刘镜升, 祁风, 余科, 等. 大脑中动脉狭窄患者脑血管储备能力与缺血性卒中事件的随访研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(3):234 – 237.
- [29] 张卫清, 尹延伟, 张英谦, 等. 脑血管储备力对症状性大脑中动脉重度狭窄患者卒中风险的预测 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12(6):490 – 492, 496.
- [30] Pierzchała K, Kwieciński J, Kapustecki J. Evaluation of blood flow velocity and cerebrovascular reactivity in patient with posterior circulation stroke [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2002, 36(5):883 – 890.
- [31] Xiao ZP, Jin K, Wan JQ, et al. Measurement of cerebrovascular reserve by multimodal imaging for cerebral arterial occlusion or Stenosis patients: protocol of a prospective, randomized, controlled clinical study [J]. *Trials*, 2020, 21(1):49.
- [32] Uchino K, Johnston SC, Becker KJ, et al. Moyamoya disease in Washington state and California [J]. *Neurology*, 2005, 65(6):956 – 958.
- [33] Antonucci MU, Burns TC, Pulling TM, et al. Acute preoperative infarcts and poor cerebrovascular reserve are independent risk factors for severe ischemic complications following direct extracranial-intracranial bypass for moyamoya disease [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(2):228 – 235.
- [34] Dlamini N, Slim M, Kirkham F, et al. Predicting ischemic risk using blood oxygen level-dependent MRI in children with moyamoya [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(1):160 – 166.
- [35] Blair GW, Doubal FN, Thrippleton MJ, et al. Magnetic resonance imaging for assessment of cerebrovascular reactivity in cerebral small vessel disease: a systematic review [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(5):833 – 841.
- [36] Staszewski J, Skrobowska E, Piusińska-Macoch R, et al. Cerebral and extracerebral vasoreactivity in patients with different clinical manifestations of cerebral small-vessel disease: data from the significance of hemodynamic and hemostatic factors in the course of different manifestations of cerebral small-vessel disease study [J]. *J Ultrasound Med*, 2019, 38(4):975 – 987.
- [37] Pánczél G, Bönöczk P, Nagy Z. Impairment of vasoreactivity in brainstem and hemispherical small vessel disease: comparative study [J]. *Ideggyogy Sz*, 2002, 55(3/4):95 – 101.
- [38] Moreton FC, Cullen B, Delles C, et al. Vasoreactivity in CADASIL: Comparison to structural MRI and neuropsychology [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(6):1085 – 1095.
- [39] Bøthun ML, Haaland ØA, Moen G, et al. Impaired cerebrovascular reactivity may predict delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 407:116539.
- [40] da Costa L, Houlden D, Rubinfeld G, et al. Impaired cerebrovascular reactivity in the early phase of subarachnoid hemorrhage in good clinical grade patients does not predict vasospasm [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2015, 120:249 – 253.
- [41] Brunser AM, Lavados PM, Hoppe A, et al. Transcranial Doppler as a Predictor of Ischemic Events in Carotid Artery Dissection [J]. *J Neuroimaging*, 2017, 27(2):232 – 236.

收稿日期:2020-03-18 修回日期:2020-04-20 编辑:王宇

(上接第 1593 页)

- [33] Dotta L, Notarangelo LD, Moratto D, et al. Long-term outcome of WHIM syndrome in 18 patients: high risk of lung disease and HPV-related malignancies [J]. *J Allergy Clin Immunol; Pract*, 2019, 7(5):1568 – 1577.
- [34] Guillamat-Prats R, Puig F, Camprubí-Rimblas M, et al. Intratracheal instillation of alveolar type II cells enhances recovery from acute lung injury in rats [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018, 37(6):782 – 791.
- [35] McClendon J, Jansing NL, Redente EF, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α signaling promotes repair of the alveolar epithelium after acute lung injury [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(8):1772 – 1786.
- [36] Ghosh MC, Makena PS, Gorantla V, et al. CXCR4 regulates migration of lung alveolar epithelial cells through activation of Rac1 and matrix metalloproteinase-2 [J]. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(9):L846 – L856.
- [37] Rafii S, Cao Z, Lis R, et al. Platelet-derived SDF-1 primes the pulmonary capillary vascular niche to drive lung alveolar regeneration [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(2):123.
- [38] Nassoioy SP, Babu FS, LaPorte HM, et al. Pharmacological modulation of C-X-C motif chemokine receptor 4 influences development of acute respiratory distress syndrome after lung ischaemia-reperfusion injury [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(1):16 – 26.
- [39] Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults [J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(5):1446 – 1462.

收稿日期:2020-03-31 修回日期:2020-04-30 编辑:王宇