

- 13 Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure[J]. *Cardiology*, 2015,131(1):22-29
- 14 陈颖,陈长勋. 能量代谢在心力衰竭发病机制与治疗中的研究进展[J]. *中成药*, 2014,36(6):1272-1276
- 15 Bayeva M, Sawicki KT, Ardehali H, *et al.* Taking diabetes to heart - deregulation of myocardial lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013,2(6):e000433-e000498
- 16 Frohlich H, Zhao J, Tager T, *et al.* Carvedilol compared with metoprolol succinate in the treatment and prognosis of patients with stable chronic heart failure: Carvedilol or Metoprolol Evaluation Study[J]. *Circ Heart Fail*, 2015,8(5):887-896
- 17 Singh S, Beadle R, Gameron D, *et al.* Randomized double-blind placebo-controlled trial of perhexiline in heart failure with preserved ejection fraction syndrome[J]. *Fut Cardiol*, 2014,6(10):693-698
- 18 Matsuhashi T, Hishiki T, Zhou HP, *et al.* Activation of pyruvate dehydrogenase by dichloroacetate has the potential to induce epigenetic remodeling in the heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015,5(82):116-124
- 19 Vyas AK, Yang KC, Woo D, *et al.* Exenatide improves glucose homeostasis and prolongs survival in murine model of dilated cardiomyopathy[J]. *PLoS One*, 2011,6(2):e17178-e17200
- 20 冯夏龙,蔡玮婷,田昀灵,等. 胰高糖素样肽-1 在心力衰竭治疗方面的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2015,31(12):1266-1269
- 21 Takahashi A, Ihara M, Yamazaki S, *et al.* Impact of either GLP-1 agonists or DPP-4 inhibitors on pathophysiology of heart failure[J]. *Int Heart J*, 2015,56(4):372-376
- 22 Robinson E, Cassidy RS, Tate M, *et al.* Exendin-4 protects against post-myocardial infarction remodeling via specific actions on inflammation and the extracellular matrix[J]. *Basic Res Cardiol*, 2015,110(2):20-58
- 23 Riehle C, Wende AR, Zaha VG, *et al.* PGC-1 β deficiency accelerates the transition to heart failure in pressure overload hypertrophy[J]. *Circ Res*, 2011,109(7):783-793

(收稿日期:2016-02-18)

(修回日期:2016-02-22)

脑动静脉畸形的发病机制及其诊断与治疗方法新进展

孔祥溢 杨 义 李永宁 马文斌 幸 兵 任祖渊 苏长保 王任直

摘 要 脑动静脉畸形(cerebral arteriovenous malformation,CAVM)是胎儿期脑血管形成异常的先天性疾患,由一团动脉、静脉及动脉化的静脉(动静脉瘘)样血管组成,动脉直接与静脉交通,其间无毛细血管,是一团具有异常血流动力学指标的极为复杂的血管网络。虽然 CAVM 并不多见,但由于其发病突然,极易破裂出血,故致残率和病死率很高。深入理解其发病的发病机制、血流动力学和影像学特征,早期、准确地诊断,及时选择恰当的治疗方式是减少其危害性的关键。

关键词 脑动静脉畸形 发病机制 流行病学 诊疗 进展

中图分类号 R651.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.046

CAVM 是最常见的脑血管畸形,畸形血管巢是一团发育不正常的血管,动静脉之间没有毛细血管间隔,形成直接交通,主要危害是出血和盗血。直到 18 世纪中叶,Steinheil 才首先报道了 CAVM,直至 1932 年 Olivererona 首次用手术完全切除 CAVM,其后又于 1938 年切除小脑 CAVM。目前,全世界很多神经外科中心都能完成这种手术,但在其发病机制、血流动力学等方面,仍有很多争议。CAVM 因在治疗上存在复杂性、多样性、高致死致残率等特点,一直是神经外科医师面对的难题。近年来,随着显微神经外科技

术、结束技术、立体定向放射外科技术的飞速发展,CAVM 的治疗也取得了长足进步。本文就 CAVM 的病理生理学特点、诊疗方法的新进展等情况综述如下。

一、CAVM 的发病机制和血流动力学特点

CAVM 是由胎儿发育过程中血管形成异常而导致先天性血管异常病灶。在形态上,CAVM 缺少毛细血管床,动脉、静脉直接交通,但其确切的发病机制至今仍不甚清楚。一般认为,血管的胚胎发生需要经历两个阶段:①血管母细胞分化为内皮细胞,进而形成原始血管丛;②该原始血管丛在一系列信号分子和细胞信号转导通路的调节下发生重构,最终形成成熟的动静脉。

目前已经有研究者根据临床或实验室研究结果

作者单位:100730 北京,中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院神经外科

通讯作者:杨义,电子信箱: yangyipumch@sina.com

提出了一些 CAVM 形成机制的假说,其中较为流行的观点认为,CAVM 实质上是上述血管胚胎发生过程中的原始血管丛,由于细胞信号调节紊乱,未能重构为成熟的动静脉血管^[1]。另有研究者基于在临床上半以上的 CAVM 发生于脑远端动脉的事实,提出 CAVM 的发生是由局部毛细血管发育异常,以致动脉和静脉仍然以胚胎早期直接沟通的形式遗留下来所致^[2]。1987 年, Yasargil 提出病灶内动静脉间的联系可能是一种增殖性毛细血管异常。这一观点迥异于传统概念,意味着动静脉之间的分流管道可能不是静止的,而是动态的,而且病灶内存在毛细血管,只不过是异常的毛细血管而已。CAVM 甚至可以理解为一种独特的颅内动脉-静脉瘤。2015 年, Mouchtouris 等报道炎性反应是 CAVM 发生、发展的主要因素,认为血管内皮细胞促炎细胞因子的上调可诱导细胞黏附分子(CAM)的过表达,进而大量募集白细胞,释放基质金属蛋白酶(MAP)-9,损伤 CAVM 血管壁,最终引起破裂。炎性反应在 CAVM 血管构建中也起到重要作用。其机制可能是促炎因子对应基因的特定单核苷酸多态性(SNP)通过 Notch 细胞信号转导通路诱发炎症反应,上调血管生成因子,进而干扰血管内皮细胞增殖、迁移和凋亡的进程^[3]。

CAVM 内部的血流速度明显快于正常颅内血管,这种异常的血流动力学特点使得供血动脉和引流静脉呈进行性地扩张和扭曲,甚至进一步累及邻近的正常的颅内血管(二次病变)。由于缺乏正常的毛细血管网络,CAVM 供血动脉(1 支或多支)的血液可直接发生高速动静脉分流,持续的管腔内血压造成血管扩张、血管壁变薄、弹性下降、组织结构紊乱。高速血流还可以继发新的脑血管病变,如在 Willis 环、供血动脉、CAVM 内部形成囊状动脉瘤^[4]。CAVM 的引流静脉可以是 1 支或多支,位置浅表或深在,同样承受着快速的血流冲击和管腔内较高的血压,进而发生血管扩张和管壁变形等。高速的血流同样也会继发局部血管狭窄,尤其是在颅内静脉穿过硬脑膜汇入上矢状窦的水平。

二、CAVM 的流行病学特点

由于 CAVM 发生率低,且不少患者无明显临床症状,故统计该病在人群中的准确发生率不易,大规模的尸检调查仍然非常必要。只有少数基于医院的单中心尸检研究显示,CAVM 的人群发生率为 0.4%~0.6%。大多数的发生率调查数据都是通过人群筛查获得。Brown 等^[5]调查认为,有临床症状的 CAVM 的年发生率约 1.84/10 万。Morris 等^[6]则调

查发现,在因其他原因行颅脑 MRI 扫描的人群中,约有 0.05% 存在 CAVM。CAVM 虽是胎儿期脑血管形成异常的先天性疾患,但家族性 CAVM 却极少见。迄今为止,世界上仅有 10 余个家族系统的报告。半数以上的患者在 20~39 岁发病,在胎儿期或婴儿期发现的病例非常罕见。男女发病率约为 1.6:1。

三、CAVM 的临床表现与自然病程

CAVM 的临床表现差别较大,包括神经功能障碍、颅内压增高症状、癫痫、头痛等。小的 CAVM 常无症状,甚至病灶相当大也可无症状。除非出血或引起癫痫才被发现,绝大多数是出血后才得以诊断,其次是寻找癫痫原因发现的。有的由于长期顽固性头痛而发现。其症状因 CAVM 的部位、直径、有无出血或缺血等而定。脑出血是 CAVM 最常见的症状,占 52%~77%,半数以上患者在 16~35 岁发病,怀孕期间的出血危险增加^[7]。癫痫、头痛在 CAVM 患者的发生率分别约为 30%、14%。其他症状包括颅内血管吹风样杂音、精神症状、眼球突出、复视、心力衰竭等。

对于初诊未破裂的 CAVM,其发生破裂出血的风险据报道为 2%~4%,而在患者一生中,脑出血的发生率差异很大,为 17%~90%^[8]。CAVM 破裂的高危因素可能包括继发动脉瘤、血流速度过高等,但这些表征的确切临床意义尚缺乏大规模循证医学证据的支持。

四、CAVM 的诊断及影像学表现

CAVM 的诊断依靠 DSA 或核磁共振扫描[MRI 及 MR 血管成像(MRA)]^[9]。CT 扫描也有帮助。还应该结合患者的临床症状、体征及其他检查手段综合考虑。由于 CAVM 的常见临床表现并不具有特异性,故非增强的 CT 扫描往往是诊断 CAVM 的第 1 步。年轻患者发生自发性颅内出血(脑实质血肿、不明原因的脑室内出血或蛛网膜下腔出血)应考虑到 CAVM 的可能,需要进一步的影像学检查。CT 显示斑点状或曲线状的钙化影或匍行高密度异常信号常提示引流静脉、CAVM 实质或扩张的供血动脉。此时尽早明确诊断及动静脉血管的细节特点非常必要。MRI 和 MRA 可以提供更为详尽、准确的脑实质改变的信息,对 CAVM 的供血动脉、病灶(血管团)、引流静脉、出血、占位效应、病灶与功能区的关系均能做出判断。主要诊断依据是多峰的蜂窝状或葡萄状血管流空低信号影(快速血流)。

DSA 是诊断、评估 CAVM 的金标准。虽然无创

的MRA可以帮助理解CAVM的大致结构,但制定手术策略时,通常还需行DSA检查,以获取更为准确的时间、空间分辨率,进而明确病灶的直径,评估供血动脉和引流静脉的扩张或狭窄程度,观察有否血管瘤。此外,运用超选择性微细导管血管造影可以了解病灶独特的供血动脉分支情况和血管网络构造情况,为血管内栓塞治疗提供准确的信息。目前的DSA还具有三维螺旋成像功能,为治疗CAVM提供重要信息。对于发生于脑功能区的CAVM患者,血管栓塞治疗、手术切除或放射外科治疗前行血氧水平依赖性(blood - oxygen - level dependent, BOLD)功能MRI扫描有助于缩短手术时间,大大减少对脑功能区的损伤。针对CAVM或血管瘤的功能,MRI最大的不足是功能与结构的不匹配现象,即有时异常血管在MRI上得以显影,但其功能状况(尤其是脑组织的缺血、缺氧程度)无法仅通过MRI获得^[10]。

五、CAVM的治疗方法

由于目前缺乏关于CAVM自然病程的大规模病例临床报告,加之对CAVM发生破裂出血的危险因素仍了解有限,该病的治疗目前仍然较复杂^[9]。手术、药物对症治疗并随访观察、放射外科治疗等干预措施的各自指征仍不明确。一般认为,鉴于CAVM破裂出血的后果极其严重,对于条件允许的病例,应该积极手术达到治愈。手术治疗包括:①供血动脉结扎术;②CAVM切除术;③栓塞术;④立体定向夹闭供血动脉;⑤放射外科治疗^[9]。目前尚缺乏比较各种治疗方法优劣的随机临床实验,因此具体病例具体分析、基于多学科合作的综合治疗是必须的。

1. 随访观察:对于未破裂、无出血、无症状的CAVM通常采用保守治疗、药物控制、定期影像学复查。为了探究未破裂CAVM最有效的治疗方法,Mohr和Stapf等进行了一项前瞻性多中心随机对照试验,即ARUBA。在该实验中,无症状的未破裂CAVM患者被随机分入两组。其中干预组接受开放手术、放射手术或血管内介入治疗,共纳入114例;而另一组患者则仅接受药物治疗,共纳入109例。该研究对所有患者进行密切随访,直至出现死亡或症状性脑卒中。在33.3个月时,该研究因干预组并发症发生率明显高于保守治疗组(30.7% vs 10.1%)而被数据安全监督委员会(DSMB)提前终止。药物或保守治疗的相对危险度为0.29,提示干预组的风险增高了70%^[11]。保守治疗方法一般包括抗癫痫、镇痛、控制血压和颅内压等。同时应每年或每两年复查颅脑

MRI(MRA)、DSA,以动态监测患者CAVM体积、形态的变化。

2. 介入治疗:随着微导管介入技术的不断成熟、栓塞材料的不断优化,血管内栓塞治疗CAVM逐渐普及^[12]。介入治疗的目标是做到合适的小体积CAVM的彻底治愈,或者通过局部靶向栓塞特定血管为手术切除或立体定向放射外科治疗创造条件。常用栓塞材料包括液态的氰基丙烯酸盐黏合剂(nB-CA)、聚乙烯乙醇(Onyx)和铂金线圈。NBCA是一种永久性黏附化合物,遇血或电解液则聚合,目前应用最广泛。相对于传统的颗粒性栓塞剂,nBCA可经过微导管更为精确地放置,且能深入到AVM病灶内部。由于Onyx不易与微导管粘连,且弥散性和可控性较好,方便外科医师随时中止导管注射,根据控制性血管造影的结果调整栓塞量,因而具有其独特的优势^[13]。但Onyx的溶剂DMSO具有神经和血管毒性,且在使用过程中,并发出血和意外闭塞正常脑供血动脉的比例也较高^[14]。其原因之一可能是对CAVM的构筑学及新材料的认识不足。

与新型液态栓塞剂相兼容的微导管的发展是CAVM介入治疗领域的又一大进步。传统的标准导管内部套有导丝(over - the - wire),因而口径受到限制,不利于栓塞剂的精确放置。而近年来新兴的流体驱动微导管则完全颠覆了传统导管的概念。这种导管充分利用血流本身的驱动力(flow - directed),内径和硬度均可任意调节;必要时导管内部亦可放置导丝,启动传统的over - the - wire模式,而退出导丝则又恢复flow - directed模式,即可在两种模式之间任意转换。目前该种导管的常用品牌有Marathon(加利福尼亚)和Magic(法国)。近年来,神经介入领域又发展出超选择性的远端进出导管(distal access catheter, DAC),这种导管可以方便的到达大脑前、中、后动脉的第1段、第2段甚至更远的位置。对于多处远端脑血管病变的患者,DAC的应用避免了频繁跨过脑动脉近端,尤其适合脑血管系统迂曲,如颈内动脉与大脑中动脉交界处、基底动脉与大脑后动脉交界处拐角较锐的患者^[15]。CAVM介入治疗的指征包括病灶体积较小、单支供血动脉、供血动脉内径合适便于完全栓塞或虽有微小动脉扩张但便于控制。术前栓塞目的是减小CAVM的体积,阻断深部手术切除困难的供血动脉;或者通过栓塞外围血管减小病灶体积,进而满足放射治疗总剂量的要求。栓塞治疗的严重并发症发生率据报道约为6.5%。

3. 手术切除:1936年, Bergstrand 报告了 CAVM 的全切除术, 到目前为止仍是彻底治疗这种疾患的最好方法之一^[16]。手术的选择要权衡病变本身自然发展的危险和手术危险孰轻孰重^[17]。笔者认为, 手术适应证包括: ①CAVM 有大量出血, 伴有血肿或者多次少量出血, 神经功能障碍日趋严重者; ②顽固性头痛不能缓解者; ③精神智力障碍进行性发展者; ④顽固性癫痫, 内科治疗不能控制者。手术风险主要取决于 CAVM 的部位、范围和血液分流程度^[18]。如有条件, 可通过脑电图、体表诱发电位、脑干听觉诱发电位(后颅窝 CAVM)进行术中电生理监测。术后估计有可能出现正常灌注压突破现象者, 可维持全身适度低血压 4~7 天, 尽量避免术后严重脑水肿或脑出血^[19]。如果术后术野出血, 一般提示仍有残余 CAVM。术后 1~2 周应常规行脑血管造影确认病灶已完全切除或消失^[17]。微创手术治疗的风险可通过 Spetzler-Martin 分级系统预测。CAVM 级别越高, 手术风险越大。曾有 Meta 分析认为平均手术病死率为 3.3%, 术后并发症发生率为 8.6%^[20]。

4. 立体定向放射治疗: 立体定向放射治疗旨在借助精确的立体定向导航系统, 运用高剂量放射线(包括伽马刀、直线加速器、质子束等)消除 CAVM^[21-23]。其原理为高剂量放射线照射以后, CAVM 血管内皮损伤, 动脉内层增厚, 继而血栓形成、血管壁坏死^[22]。整个过程大约需要 2~3 年时间, 平均约 20 个月可达到 CAVM 的次全清除(>95%)。立体定向放射治疗的疗效取决于多个因素, 包括病灶体积、病灶密度、病灶位置和放疗剂量。Wegner 等提出了一种放疗疗效预后评估的计算方法, 即 $(0.1 \times \text{体积/毫升}) + (0.02 \times \text{年龄}) + (0.5 \times \text{位置})$, 0 为大脑半球/脑室内/胼胝体/小脑, 1 为累及背侧丘脑/基底核/脑干, 该分值若 <1, CAVM 消除率 >90% (不伴有神经功能受损); 该分值 >2, CAVM 消除率 <40%。CAVM 的治疗方法目前仍在不断进展, 只有各种方法相互补充才能取得更好的治疗效果。

CAVM 是一种相对少见的在胚胎发生时期出现脑血管异常病灶, 常发生于年轻人, 以出血、癫痫、头痛为主要临床症状。CAVM 破裂出血的发生率虽然不高, 但一旦发生即有生命危险。目前 CAVM 的治疗方法包括内科保守治疗、介入治疗、手术切除和立体定向放射治疗, 准确理解各种治疗方法的适应证及优缺点对于减小 CAVM 的危害至关重要。

参考文献

- Ding D. Pathobiology of cerebral arteriovenous malformations: correlating genetic polymorphisms to clinical presentation and nidus angioarchitecture[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38(1):75
- Novakovic RL, Lazzaro MA, Castonguay AC, *et al.* The diagnosis and management of brain arteriovenous malformations[J]. *Neurol Clin*, 2013, 31(3):749-763
- Mouchtouris N, Jabbour PM, Starke RM, *et al.* Biology of cerebral arteriovenous malformations with a focus on inflammation[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(2):167-175
- Platz J, Berkefeld J, Singer OC, *et al.* Frequency, risk of hemorrhage and treatment considerations for cerebral arteriovenous malformations with associated aneurysms[J]. *Acta Neurochir*:Wien, 2014, 156(11):2025-2034
- Brown RJ, Wiebers DO, Torner JC, *et al.* Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992[J]. *Neurology*, 1996, 46(4):949-952
- Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WJ, *et al.* Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2009, 339:b3016
- 王忠诚. 王忠诚神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社, 2005:811
- Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, *et al.* Treatment guidelines for cerebral arteriovenous malformation microsurgery[J]. *Br J Neurosurg*, 2009, 23(4):376-386
- Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, *et al.* Cerebral arteriovenous malformations: evaluation and management[J]. *Sci World J*, 2014, 2014:649036
- Ulmer JL, Krouwer HG, Mueller WM, *et al.* Pseudo-reorganization of language cortical function at fMRI imaging: a consequence of tumor-induced neurovascular uncoupling[J]. *Am J Neuroradiol*, 2003, 24(2):213-217
- Starke RM, Komotar RJ, Connolly ES. A randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations[J]. *Neurosurgery*, 2013, 73(4):13-15
- Katsavarou O, Ntamos S, Sarmas I, *et al.* Embolization treatment of cerebral arteriovenous malformations and amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(3):483-484
- Spiotta AM, James RF, Lowe SR, *et al.* Balloon-augmented Onyx embolization of cerebral arteriovenous malformations using a dual-lumen balloon: a multicenter experience[J]. *J Neurointerv Surg*, 2014
- Szajner M, Roman T, Markowicz J, *et al.* Onyx((R)) in endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations - a review[J]. *Pol J Radiol*, 2013, 78(3):35-41
- Crowley RW, Ducruet AF, McDougall CG, *et al.* Endovascular advances for brain arteriovenous malformations[J]. *Neurosurgery*, 2014, 74(Suppl 1):74-82
- 王忠诚. 王忠诚神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社, 2005:821

(下转第 185 页)

因此,在严重肥胖患者($BMI \geq 35$),建议将 $BNP \leq 54\text{pg/ml}$ 作为排除 CHF 的指标。建议将 $BNP \geq 170\text{pg/ml}$ 作为正常体重患者心力衰竭诊断标准可增加心力衰竭诊断的准确性。与 BNP 界值点相比,较低浓度 NT-proBNP 在超重和肥胖急性呼吸困难患者仍具有诊断和预测预后能力。 300pg/ml 作为 NT-proBNP 排除急性心力衰竭的界值点具有极显著的阴性比率($MBI < 25$, 阴性比率 = 0.02; $BMI 25 \sim 29.9$, 阴性比率 = 0.03; $BMI \geq 30$, 阴性比率 = 0.08)。NT-proBNP $> 986\text{pg/ml}$ 作为界值点在所有 3 个 BMI 亚组均有较好的预测价值^[17]。

心力衰竭已成为住院患者中最常见的心血管疾病,同时由于普通人群中肥胖人口的显著增加,肥胖心力衰竭患者比例也显著增多。因此,对 BMI 和 BNP 水平相互关系的准确理解显得尤为重要,将有助于更准确的诊断肥胖患者的心力衰竭。笔者阐明了脑钠肽与脂质代谢的重要关系,以及正常体重和肥胖患者脑钠肽分泌和活性的调节。进一步的基础研究为正常人群及心力衰竭患者制定新的心血管及代谢性疾病治疗策略提供了可能性。

参考文献

- 1 Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, *et al.* Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008[J]. JAMA, 2010, 303 (3): 235–241
- 2 Goetze JP. Biosynthesis of cardiac natriuretic peptides[J]. Results Probl Cell Differ, 2010, 50:97–120
- 3 Costello-Boerrigter LC, Lapp H, Boerrigter G, *et al.* Secretion of prohormone of B-type natriuretic peptide, proBNP1–108, is increased in heart failure[J]. JCHF, 2013, 1 (3):207–212
- 4 Baerts L, Gomez N, Vanderheyden M, *et al.* Possible mechanisms for brain natriuretic peptide resistance in heart failure with a focus on interspecies differences and canine BNP biology[J]. Vet J, 2012, 194 (1):34–39
- 5 Dries DL, Ky B, Wu AH, *et al.* Simultaneous assessment of unprocessed ProBNP1–108 in addition to processed BNP32 improves identification of high-risk ambulatory patients with heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2010, 3 (2):220–227

- 6 Dong N, Chen S, Yang J, *et al.* Plasma soluble corin in patients with heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2010, 3 (2):207–211
- 7 Changchien EM, Ahmed S, Betti F, *et al.* B-type natriuretic peptide increases after gastric bypass surgery and correlates with weight loss[J]. Surg Endosc, 2011, 25 (7):2338–2343
- 8 Del Ry S, Cabiati M, Clerico A. Recent advances on natriuretic peptide system: new promising therapeutic targets for the treatment of heart failure[J]. Pharmacol Res, 2013, 76:190–198
- 9 Dickey DM, Potter LR. ProBNP(1–108) is resistant to degradation and activates guanylyl cyclaseA with reduced potency [J]. Clin Chem, 2011, 57 (9):1272–1278
- 10 Chainani-Wu N, Weidner G, Purnell DM, *et al.* Relation of B-type natriuretic peptide levels to body mass index after comprehensive lifestyle changes[J]. Am J Cardiol, 2010, 105 (11):1570–1576
- 11 Christenson R, Duh SH. Impact of increased body mass index on accuracy of B-type natriuretic peptide (BNP) and n-terminal proBNP for diagnosis of decompensated heart failure and prediction of all-cause mortality[J]. Clin Chem, 2010, 56 (4):633–641
- 12 Dickey DM, Dries DL, Margulies KB, *et al.* Guanylyl cyclase (GC) – A and GC – B activities in ventricles and cardiomyocytes from failed and non-failed human hearts: GC – A is inactive in the failed cardiomyocyte[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 52 (3):727–732
- 13 Goya Wannamethee S, Welsh P, Whincup PH, *et al.* N-terminal pro brain natriuretic peptide but not copeptin improves prediction of heart failure over other routine clinical risk parameters in older men with and without cardiovascular disease: population-based study [J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16 (1):25–32
- 14 Sugisawa T, Kishimoto I, Makino H, *et al.* Association of plasma B-type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population: the Suita study[J]. Endocrine J, 2010, 57 (8):727–733
- 15 Cabiati M, Raucci S, Liistro T, *et al.* Impact of obesity on the expression profile of natriuretic peptide system in a rat experimental model [J]. PLoS One, 2013, 8 (8):e72959
- 16 Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, *et al.* Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes[J]. J Clin Invest, 2012, 122 (3):1022–1036
- 17 Pfister R, Luben RN, Khaw KT, *et al.* Common genetic variants of the natriuretic peptide gene locus are not associated with heart failure risk in participants in the EPIC-Norfolk study[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15 (6):624–627

(收稿日期:2016-02-21)

(修回日期:2016-03-07)

(上接第 174 页)

- 17 Theofanis T, Chalouhi N, Dalyai R, *et al.* Microsurgery for cerebral arteriovenous malformations: postoperative outcomes and predictors of complications in 264 cases[J]. Neurosurg Focus, 2014, 37 (3):E10
- 18 Rohn B, Haenggi D, Etmann N, *et al.* Epilepsy, headache, and quality of life after resection of cerebral arteriovenous malformations [J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2014, 75 (4):282–288
- 19 王忠诚. 王忠诚神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社, 2005:823
- 20 Castel JP, Kantor G. Postoperative morbidity and mortality after microsurgical exclusion of cerebral arteriovenous malformations. Current data and analysis of recent literature [J]. Neurochirurgie, 2001, 47

(2–3 Pt 2):369–383

- 21 Hanakita S, Koga T, Shin M, *et al.* Application of single-stage stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations $> 10\text{cm}^3$ [J]. Stroke, 2014, 45 (12):3543–3548
- 22 Yen CP, Ding D, Cheng CH, *et al.* Gamma Knife surgery for incidental cerebral arteriovenous malformations [J]. J Neurosurg, 2014, 121 (5):1015–1021
- 23 Walcott BP, Hattangadi-Gluth JA, Stapleton CJ, *et al.* Proton beam stereotactic radiosurgery for pediatric cerebral arteriovenous malformations [J]. Neurosurgery, 2014, 74 (4):367–373, 374

(收稿日期:2015-10-28)

(修回日期:2016-01-02)