

## · 综 述 ·

## 烟雾病行血管重建术后脑高灌注综合征的研究进展

许双祥 邹雅雯 综述 陈劲草 审校

【关键词】烟雾病;血管重建术;脑高灌注综合征;脑血管反应力;脑血容量

【文章编号】1009-153X(2019)04-0251-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743; R 651.1\*2

烟雾病(moyamoya disease, MMD)是一种以颈内动脉末端及其分支动脉进展性狭窄和/或闭塞并伴有颅底异常增生血管网为特点的慢性缺血性脑血管疾病<sup>[1,2]</sup>。目前,虽然缺乏随机对照研究的验证,但大量的观察性研究证实血管重建术治疗MMD的效果良好<sup>[3]</sup>,缺点就是其围手术期并发症,主要包括颅内感染、颅内出血、缺血性卒中及脑高灌注综合征(cerebral hyperperfusion syndrome, CHS)<sup>[1,4]</sup>。近年来,CHS作为血管重建术后的一种与血流动力学相关的并发症,MMD直接血管重建术后CHS发生率明显高于非MMD<sup>[5,6]</sup>。但是,CHS发生机制尚不清楚,从而影响CHS的预防及治疗<sup>[7]</sup>。为此,本文对MMD接受血管重建术后并发CHS研究进展进行综述。

## 1 CHS的发展历史

在1925年,发生于缺血肢体的过度灌注首次被报道于四肢血管闭塞性疾病行血管重建术后再灌注期间,当时这种状况被称作“反应性充血”。到1966年,这种相对于代谢所需的过度脑血流量被称作“奢侈灌注综合征”。1978年,Spetzler等首次使用“正常灌注压突破理论”来解释脑动静脉畸形切除术后脑水肿和出血的过度灌注现象。到1981年,Sundt等首先描述了颈内动脉内膜剥脱术后发生CHS。在1998年,Uno等<sup>[8]</sup>首次报道1例MMD行颅内外动脉搭桥术后发生CHS。此后无论是成人MMD还是儿童MMD都有行颅内外动脉搭桥术后CHS发生的报道。最近,CHS一词被广泛用于描述脑血管重建术后过度灌注引起的各种症状<sup>[6]</sup>。

目前,对于MMD血管重建术后发生的CHS还没

有一个明确定义。通常CHS定义为,与术前脑血流量相比,在颈内动脉内膜剥脱术或颈内动脉支架成形术后脑血流量的增加值大于100%<sup>[6]</sup>。过去,人们普遍认为颞浅动脉-大脑中动脉搭桥术属于低流量搭桥术,与术后CHS的发生相关性不大。事实上,MMD行颅内外动脉搭桥术后CHS发病率并不低,在15.0%~27.5%<sup>[6,7,9]</sup>。

## 2 CHS的病理生理学机制

CHS的病理生理学机制复杂,可能主要涉及以下三方面:血流动力学变化、组织病理学改变及炎症分子过表达。

血流动力学变化主要表现为以下两方面。首先,脑血管自身调节功能和脑血管反应力(cerebrovascular reactivity, CVR)受损。这意味着增加的脑血流量在血管重建术后无法及时有效地调节,而增加发生CHS的风险。CVR的受损与较差的临床预后相关。Han等<sup>[10]</sup>发现颅内外动脉搭桥术可以扭转CVR的受损,同时那些CVR提高的病人预后也较好。其次,术前脑血容量(cerebral blood volume, CBV)的增加和术后延迟恢复似乎也与血管重建术后CHS的发生密切相关。CBV反映脑血管的自身调节性扩张能力。Kaku等<sup>[9]</sup>发现术前CBV增加的MMD发生CHS的风险更高。有学者也发现CBV是预测发生CHS的独立危险因素<sup>[11]</sup>。因此,CBV对MMD行血管重建术后预测CHS很有必要。

从组织病理学角度分析,MMD行血管重建术后更容易发生CHS的原因可能也与其颅内血管的病理变化有关。针对MMD颅内血管的病理学研究发现,其颅内动脉内膜增厚,中膜内弹力层断裂变薄<sup>[1]</sup>。由于MMD颅内长期慢性缺血,导致烟雾样血管形成,颅内外动脉之间代偿性侧支循环的建立,这些新生的烟雾样血管更加脆弱,脑血管自身调节功能和脑血管反应力受损,因而无法调控血管重建术后增加

的脑血流量,最终导致 CHS<sup>[6]</sup>。

另外值得一提的是分子机制在 MMD 及术后 CHS 的发生发展中可能也起到不可忽视的作用。目前研究发现 MMD 颅内血管壁及血清都有过度表达的炎症分子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 等<sup>[12]</sup>。这些分子可导致血管通透性增加,从而使血脑屏障受损,这也可能是导致 MMD 行血管重建术后更易发生 CHS 的原因之一。

### 3 CHS 的临床特点

发生于 MMD 的 CHS 临床表现多样,主要包括单侧的头面部疼痛、癫痫、失语以及运动感觉障碍等局灶性神经功能缺损。Uno 等<sup>[8]</sup>在 1998 年报道 1 例 47 岁的女性 MMD 行颞浅动脉-大脑中动脉搭桥术后 2 d 发生偏瘫加重和运动性失语, MRI 示桥血管供应区域脑组织水肿, SPECT 发现该区域脑灌注明显升高,由此诊断搭桥术后发生 CHS,经治疗后仍遗留轻度运动性失语和偏瘫。日本学者在 2007 年报道 34 例成人 MMD 行颅内外科动脉搭桥术后 13 例发生 CHS,其中多数为头痛、失语、感觉障碍和癫痫,部分 CHS 表现为颅内出血引起的严重的神经功能障碍<sup>[13]</sup>; 2009 年报道 1 例 47 岁女性 MMD 术后 4 d 突发头痛和左侧上肢偏瘫, CT 证实脑出血, SPECT 证实吻合口附近脑血流量显著增加和血管源性水肿<sup>[14]</sup>。

### 4 CHS 的影像学检查

目前 CT/CTA、MRI/MRA 等检查主要针对术后形态学检查,可以排除术后是否并发缺血性卒中或脑出血,间接帮助诊断 CHS。而 CHS 的发生主要涉及血流动力学变化,因此影像学检查往往更加注重对脑血流动力学的检测,这对于诊断 CHS 至关重要。

经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)主要是通过超声检测脑动脉血流速度来反映脑血流量等动力学参数,检查方法简易,无侵袭性。有学者对 MMD 行颅内外科动脉搭桥术后 1~5 d 使用 TCD 连续监测局部脑血流量,发现 TCD 监测可以较好的反映术后局部脑血流量的变化及预测术后 CHS 的风险<sup>[15]</sup>。

随着 CT 技术的发展, SPECT 也逐渐被用于检测脑血流动力学变化,而且在鉴别 CHS 发生风险的有效性也被证实。有学者利用 PET 和 SPECT 很有效地检测出 MMD 行血管重建术后放射学的和症状性的高灌注<sup>[11]</sup>。但是, SPECT 不是所有医院都有条件进

行,而且价格也相当昂贵,因而 CT 灌注可以成为替代方法。Chen 等<sup>[16]</sup>利用 CT 灌注也较好的检测烟雾综合征病人行血管重建术前后血流动力学参数。

### 5 CHS 的治疗

目前,普遍认为 CHS 是 MMD 行血管重建术后发生暂时性神经功能恶化的原因之一,且其发生率较之前认为的要高,因此对术后发生神经功能恶化要高度重视,及时采取有效地检查明确原因,尤其需要鉴别术后脑缺血和 CHS,因为二者在治疗策略上正好相反。

CHS 的发生机制中重要的一点就是 MMD 脑血管自身调节功能和脑血管反应力的受损,这也就意味着病人脑血流量容易受到血压变化的影响。因此,对于预防 CHS,术后血压控制最直接且至关重要<sup>[6]</sup>。当发生 CHS 后,需要将收缩压控制在正常范围(120~140 mmHg)或者更低(90~120 mmHg)<sup>[8]</sup>以期降低脑血流量。

对于 MMD 来说,强化降低血压存在争议,因为在对侧和(或)远处血流动力学受累部位有发生缺血性并发症的风险。由于存在这种争议,有学者设计了一项前瞻性研究,研究分两个阶段,第一阶段为 2004~2007 年,65 例行 93 例手术,其中只有发生 CHS 病人接受降压治疗(收缩压<130 mmHg);第二阶段为 2008~2010 年,43 例行 59 例手术,所有病人在手术后立即预防性接受降压治疗,为了避免因降压治疗造成缺血性并发症的风险,常规予以抗血小板治疗(阿司匹林, 100 mg/d),如果术后 1~4 d 经过 SPECT 检查没有发现高灌注,则将收缩压维持在<140~150 mmHg,如果发现高灌注,则将收缩压控制在<120 或<130 mmHg,甚至更低,以对抗高灌注状态,结果发现,第一阶段 CHS 发生率高达 24.7%,而第二阶段只有 6.7%,预防性降低血压可以预防术后症状性 CHS<sup>[17]</sup>。

由于脑缺血/再灌注损伤涉及到氧自由基,伴随着血管重建术后产生的过度氧自由基可以损伤脑血管通透性,进而造成短暂性神经功能恶化。基于此,可以对行血管重建术后的 MMD 适当使用氧自由基清除剂来减少再灌注损伤,达到预防或减轻 CHS 的目的。有研究发现,在手术当天及术后 7 d 内给予行颅内外科动脉搭桥术的成人 MMD 60 mg/d 的依达拉奉治疗,治疗组术后因 CHS 引起的暂时性神经功能缺失显著低于对照组<sup>[18]</sup>。

VEGF 和 MMP-9 增加血脑屏障通透性,因此,

MMD 病人 VEGF 和 MMP-9 的过度表达可能部分促进 CHS 的发生<sup>[12]</sup>。基于此,预防性使用 VEGF 和 MMP-9 阻滞剂可能是抵消术后 CHS 的额外治疗途径<sup>[19]</sup>。

#### 【参考文献】

- [1] Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(12): 1226-1237.
- [2] Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain [J]. *Arch Neurol*, 1969, 20(3): 288-299.
- [3] Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(11): 1056-1066.
- [4] Pandey P, Steinberg GK. Neurosurgical advances in the treatment of moyamoya disease [J]. *Stroke*, 2011, 42(11): 3304-3310.
- [5] Yu J, Shi L, Guo Y, *et al*. Progress on complications of direct bypass for Moyamoya Disease [J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(8): 578-587.
- [6] Hayashi K, Horie N, Suyama K, *et al*. Incidence and clinical features of symptomatic cerebral hyperperfusion syndrome after vascular reconstruction [J]. *World Neurosurg*, 2012, 78(5): 447-454.
- [7] Fujimura M, Mugikura S, Kaneta T, *et al*. Incidence and risk factors for symptomatic cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease [J]. *Surg Neurol*, 2009, 71(4): 442-447.
- [8] Uno M, Nakajima N, Nishi K, *et al*. Hyperperfusion syndrome after extracranial-intracranial bypass in a patient with moyamoya disease--case report [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1998, 38(7): 420-424.
- [9] Kaku Y, Iihara K, Nakajima N, *et al*. Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(11): 2066-2075.
- [10] Han JS, Abou-Hamden A, Mandell DM, *et al*. Impact of extracranial-intracranial bypass on cerebrovascular reactivity and clinical outcome in patients with symptomatic moyamoya vasculopathy [J]. *Stroke*, 2011, 42(11): 3047-3054.
- [11] Uchino H, Kuroda S, Hirata K *et al*. Predictors and clinical features of postoperative hyperperfusion after surgical revascularization for moyamoya disease: a serial single photon emission CT/positron emission tomography study [J]. *Stroke*, 2012, 43: 2610-2616.
- [12] Kang HS, Kim JH, Phi JH, *et al*. Plasma matrix metalloproteinases, cytokines and angiogenic factors in moyamoya disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(6): 673-678.
- [13] Fujimura M, Kaneta T, Mugikura S, *et al*. Temporary neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with adult-onset moyamoya disease [J]. *Surg Neurol*, 2007, 67(3): 273-282.
- [14] Fujimura M, Shimizu H, Mugikura S, *et al*. Delayed intracerebral hemorrhage after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in a patient with moyamoya disease: possible involvement of cerebral hyperperfusion and increased vascular permeability [J]. *Surg Neurol*, 2009, 71(2): 223-227.
- [15] Gesang DZ, Zhang D, Zhao JZ, *et al*. Laser Doppler flowmeter study on regional cerebral blood flow in early stage after standard superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass surgery for moyamoya disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(20): 2412-2418.
- [16] Chen Y, Xu W, Guo X, *et al*. CT perfusion assessment of Moyamoya syndrome before and after direct revascularization (superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass) [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(1): 254-261.
- [17] Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, *et al*. Efficacy of prophylactic blood pressure lowering according to a standardized postoperative management protocol to prevent symptomatic cerebral hyperperfusion after direct revascularization surgery for moyamoya disease [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(5): 436-445.
- [18] Uchino H, Nakayama N, Kazumata K, *et al*. Enoximone reduces hyperperfusion-related neurological deficits in adult moyamoya disease: historical control study [J]. *Stroke*, 2016, 47(7): 1930-1932.
- [19] Fujimura M, Niizuma K, Inoue T, *et al*. Minocycline prevents focal neurological deterioration due to cerebral hyperperfusion after extracranial-intracranial bypass for moyamoya disease [J]. *Neurosurgery*, 2014, 74(2): 163-170.

(2018-03-04 收稿, 2018-05-04 修回)