

Moyamoya病的诊断和治疗的研究进展

杜彦挺 综述 潘亚文 审校

【关键词】 Moyamoya病;发病机制;诊断;治疗
【文章编号】 1009-153X(2015)12-0761-03 【文献标志码】 B 【中国图书资料分类号】 R 743

Moyamoya病(Moyamoya disease, MD)是一种原因不明的,以双侧颈内动脉(internal carotid artery, ICA)终末端进行性狭窄甚至闭塞,以及异常颅底血管网形成为主要特征的脑血管疾病,由日本学者Takeuchi在1957年首次报道^[1]。该病因脑血管造影表现为“烟雾(Moyamoya)”而得名,因此又名“烟雾病”^[1]。目前研究显示遗传因素在MD的发生发展过程中有着重要的作用。MD患者可表现为短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、缺血性脑卒中、自发性颅内出血等^[2]。手术治疗可有效改善MD患者的脑血流供应。过去的几十年,MD的研究已取得长足进展。本文将目前有关MD的发病机制、诊断和治疗的相关研究进行综述,以期对MD的防治提供新的思路。

1 发病机制

MD的基本病理改变为受累血管内膜层纤维组织增生^[1]。血管内皮细胞受到损伤后,直接导致内弹力层弯曲断裂,中膜平滑肌细胞从断裂处向内膜层增生,使血管壁增厚,从而导致受累血管进行性狭窄直至闭塞;动脉的狭窄或闭塞进一步导致脑组织缺血缺氧,代偿性诱导颅底异常新生血管网的形成。

MD的病因尚未完全阐明,但现有研究显示MD的发生是多因素共同作用的结果。MD有一定的家族聚集倾向,有7%~12%的患者有家族史^[3]。研究发现MD同卵双生同时发病的概率高达80%,且子代的发病率是正常人群的34倍^[4];进一步的调查研究表明MD家系女性与男性患者的比例显著高于散发病例,且平均发病年龄亦较无明显家族史的患者低

^[5]。对有MD家族史的研究对象进行的染色体连锁分析和相关性分析表明,该病与多个染色体区域有关,包括3p24.2-p26、6q25、8q23、12p12和17q25等^[5]。全基因组分析显示MD表现的遗传模式为常染色体不完全显性遗传^[6, 7]。最新研究发现定位于17q25.3的RNF213基因可能是导致MD的易感基因^[7, 8]。戴冬伟等^[9]通过基因芯片技术检测MD miRNA标志物揭示RNF213基因的蛋白表达在MD的发病机制中可能起到关键作用。此外,某些疾病与MD的关系尚不明确,但可能与MD的遗传基础有关^[10],如Down综合征^[11]、Turner综合征^[12]等。

另有研究表明MD是由基因和环境因素共同决定的。Tanghetti等^[13]报道1例同卵双胞胎中仅有1例患儿发病,说明环境因素可能参与易感人群的发病。其他研究还发现,辐射和某些类型的感染在MD的发病过程中起到一定作用^[14, 15]。Tanigawara等^[15]通过分析EB病毒感染病人血清中抗体滴度的测定与病毒基因序列的关系,得出EB病毒感染可能导致MD。与MD血管进行性狭窄或闭塞发展过程相关的其他机制还包括含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶依赖性细胞凋亡、直接血管损伤、免疫靶向等^[16, 17]。

2 诊 断

MD的诊断主要依靠临床表现和影像学检查。MD在成人和儿童的临床表现有所不同,其中儿童主要表现为TIA、缺血性脑卒中,还有认知能力逐渐下降、抽搐、不自主运动等^[18];成人MD患者主要表现为颅内出血,出血常发生在基底节区和丘脑,但是也可以表现为脑室内出血和蛛网膜下腔出血^[10]。DSA是目前诊断MD的“金标准”^[19, 20],能够明确血管狭窄或者闭塞的部位、程度及侧支循环交通状况,以及是否合并有动脉瘤等,还可根据造影结果选择适合手术吻合的血管。典型DSA血管造影表现为:ICA虹吸部、大脑中动脉和大脑前动脉近端的狭窄或者闭塞;

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.12.021
作者单位:730030 兰州,兰州大学第二医院神经外科(杜彦挺、潘亚文)
通讯作者:潘亚文, E-mail:panyawen666@sohu.com

颅底不同程度增生的异常血管网;往往双侧血管受累。少数患者 DSA 出现 MD 特征性改变的同时,又伴有镰状细胞贫血、Down 综合征、多发性神经纤维瘤病等疾病,则称之为 Moyamoya 综合征^[2]。但 DSA 作为有创检查,患者不易于接受,对检查者、设备要求高,检查时间较长,费用昂贵,伴有意识障碍的患者往往不能配合和耐受。因而,提高无创诊断方法的准确性是目前研究 MD 诊断的主要方向之一。

MRI 和磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)作为无创检查技术,目前已逐渐成为 MD 的首选检查方法。MRI T₂加权像可显示有异常扩张的血管;ICA 和大脑前动脉、大脑中动脉的流空现象;Willis 环的狭窄和闭塞以及缺血相关的脑实质改变^[21]。CT 能够清楚地显示出血性病变和缺血性脑卒中的改变,CT 血管造影(CT angiography, CTA)可显示狭窄或闭塞血管、颅底异常血管网等。CT 和 CTA 较 MRI 和 MRA 成像快速,适用于儿童和急诊患者,但成像结果易受扫描参数和造影剂等影响。但在 MD 的早期阶段,CT 检查往往是正常的,CT 可发现多发低密度灶,也可以表现为不同程度的脑萎缩,诊断效果不如 MRI^[21]。其他检查如经颅多普勒超声检查、氙增强 CT、正电子发射计算机断层扫描、单光子发射计算机断层显像测定脑血流量可能有助于诊断^[19]。

3 治疗

目前 MD 的治疗主要分为手术治疗和药物治疗^[1]。药物治疗主要适用于病情较轻微或者手术风险较大而不能耐受手术的患者,其目的主要为增加患者脑血流灌注,预防和减少脑出血的发生。对于缺血起病的患者可给予抗血小板药物、抗凝药物等改善脑微循环;对于出血起病的患者则可给予止血药物、抗纤维蛋白溶解药物等改善凝血功能。其他药物的应用包括抗惊厥药物和类固醇药物,分别用于癫痫发作和伴有颅内压增高的病人。然而,因缺乏有效的临床随机对照试验,药物治疗的效果并不确切。

手术治疗的目的是通过血管吻合的方法建立有效的侧支循环,改善大脑的血液供应,降低脑出血事件的发生率^[1]。Khan 等^[22]通过随访 430 例 MD 接受血管重建术治疗的患者,发现手术治疗能够有效改善 MD 患者的预后。循证医学证据亦表明,血管重建术能够使 87% 的 MD 患者的症状得到改善^[23]。手术治疗的适应症包括:脑缺血明显,临床症状反复;局部

脑血流量、血管反应和脑灌注储备降低等。手术治疗可分为直接血管吻合术和间接血管吻合术,以及不同术式的联合应用。

直接血管吻合术常用方法为颞浅动脉-大脑中动脉(superficial temporal artery-middle cerebral artery, STA-MCA)吻合术。该方法自 1973 年由日本学者 Kikuchi 建立,一直以来被视为治疗 MD 的标准术式。STA-MCA 吻合术能够有效改善局部血流灌注、降低大脑缺血复发率^[24]。该术式主要用于成人患者,因小儿患者的动脉平均直径细小、手术难度大。手术并发症主要包括:术中需临时阻断 MCA 进一步加重脑缺血;原有侧支循环的破坏;术后血管吻合端可能发生狭窄或闭塞;术后局部高灌注可能导致短暂性神经功能恶化等。其他的直接血管重建手术方法还包括 MCA-枕动脉吻合术及大脑后动脉-枕动脉吻合术等,但应用较少。

间接血管吻合术多用于儿童患者和血管条件不适合行直接血管吻合术的成人患者。该种手术方法亦能促进新生血管生成,降低脑缺血复发率,且手术操作相对简单,手术时间较短;其次,间接搭桥术后的侧支血管形成,尚可减少颅内自发性侧支血管过度扩张所致微动脉瘤形成及破裂引起的颅内出血;其缺点是侧支循环形成缓慢。目前临床上较常见的间接血管吻合的术式主要包括:脑-颞肌贴敷术、脑-硬脑膜-动脉-血管连通术、颅骨多处钻孔术以及脑-硬脑膜-动脉-肌-血管连通术等。目前,很多学者提倡联合行直接和间接血管重建手术即联合血管重建术^[25,26],因为直接血管重建术可立即改善局部脑血流灌注不足,而间接血管重建术能够最大限度的利用颈外动脉系统的血液供应。直接和间接血管吻合术的联合应用,覆盖的脑表面积更广,建立有效侧支循环的几率更高。

随着医疗技术的不断进步,越来越多的 MD 患者被早期诊断和治疗。但仍需要科学工作者努力,不断深入研究 MD 的发病机制,完善相关治疗方案,提高患者的日常生活质量。

【参考文献】

- [1] Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable Diseases. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of

- Willis) [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52(5): 245–266.
- [2] Scott RM, Smith ER. Moyamoya disease and moyamoya syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(12): 1226–1237.
- [3] Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, *et al.* Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey [J]. *Stroke*, 2008, 39(1): 42–47.
- [4] Miyawaki S, Imai H, Takayanagi S, *et al.* Identification of a genetic variant common to moyamoya disease and intracranial major artery stenosis/occlusion [J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3371–3374.
- [5] Houkin K, Ito M, Sugiyama T, *et al.* Review of past research and current concepts on the etiology of moyamoya disease [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52(5): 267–277.
- [6] Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, *et al.* Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(9): 1025–1029.
- [7] Liu W, Morito D, Takashima S, *et al.* Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22542.
- [8] Wu Z, Jiang H, Zhang L, *et al.* Molecular analysis of RNF213 gene for moyamoya disease in the Chinese Han population [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48179.
- [9] 戴冬伟, 赵文元, 黄清海, 等. 血清 microRNA 在烟雾病发病机制中的潜在作用 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2013, : 150–154.
- [10] Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(11): 1056–1066.
- [11] Vimalasvaran S, Nachiappan N, Sithamparamanathan Y. Moyamoya syndrome in a Malaysian child with Down syndrome [J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49(10): 865–868.
- [12] Jagannath AD, Rastogi U, Spooner AE, *et al.* Aortic dissection and moyamoya disease in Turner syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2010, 152A(8): 2085–2089.
- [13] Tanghetti B, Capra R, Giunta F, *et al.* Moyamoya syndrome in only one of two identical twins: case report [J]. *J Neurosurg*, 1983, 59(6): 1092–1094.
- [14] Manion B, Sung WS. Radiation-induced moyamoya disease after childhood astrocytoma [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(10): 1403–1405.
- [15] Tanigawara T, Yamada H, Sakai N, *et al.* Studies on cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in moyamoya disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg* 1997, 99(Suppl): S225–228.
- [16] Okada Y, Kawamata T, Kawashima A, *et al.* The efficacy of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease complaining of severe headache [J]. *J Neurosurg*, 2012, 116(3): 672–679.
- [17] Mogensen MA, Karzmark P, Zeifert PD, *et al.* Neuroradiologic correlates of cognitive impairment in adult Moyamoya disease [J]. *Am J Neuroradiol*, 2012, 33(4): 721–725.
- [18] Smith ER, Scott RM. Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines: a review [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2012, 9(4): 353–360.
- [19] Fujimura M, Niizuma K, Endo H, *et al.* Quantitative analysis of early postoperative cerebral blood flow contributes to the prediction and diagnosis of cerebral hyperperfusion syndrome after revascularization surgery for moyamoya disease [J]. *Neurol Res*, 2015, 37(2): 131–138.
- [20] 李雅强, 李俊, 张戈, 等. 连续 40 例出血型烟雾病的 DSA 影像学分析 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2009, 14(10): 592–594.
- [21] Liu W, Zhu S, Wang X, *et al.* Evaluation of angiographic changes of the anterior choroidal and posterior communicating arteries for predicting cerebrovascular lesions in adult moyamoya disease [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(3): 374–378.
- [22] Khan N, Achrol AS, Guzman R, *et al.* Sex differences in clinical presentation and treatment outcomes in Moyamoya disease [J]. *Neurosurgery*, 2012, 71(3): 587–593.
- [23] Kim SJ, Heo KG, Shin HY, *et al.* Association of thyroid autoantibodies with moyamoya-type cerebrovascular disease: a prospective study [J]. *Stroke*, 2010, 41(1): 173–176.
- [24] Guzman R, Steinberg GK. Direct bypass techniques for the treatment of pediatric moyamoya disease [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2010, 21(3): 565–573.
- [25] 丁大成, 陈谦学, 秦军, 等. 高压氧辅助 STA-MCA 搭桥术治疗烟雾病的临床疗效 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2014, 19: 719–722.
- [26] 陈劲草, 周平, 欧一博, 等. 联合血管重建术治疗烟雾病疗效分析 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2011, 16: 581–583.

(2014-10-20 收稿, 2014-11-29 修回)