

. 综 述 .

烟雾病的现况及研究进展

欧阳光 综述 黄书岚 审校

【关键词】脑血管疾病;烟雾病;血管搭桥术

【文章编号】1009-153X(2018)08-0564-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743

烟雾病(moyamoya disease, MMD)是一种发病机制不明,临床相对少见的,以双侧颈内动脉末端和(或)大脑前动脉、大脑中动脉起始端严重狭窄甚至闭塞,并伴颅底部和软脑膜烟雾状、细小血管形成特征的慢性进行性的脑血管闭塞性疾病。有研究表明,MMD具有明显的种族差异,黄种人发病率最高^[1]。MMD具有双峰年龄模式,女性多发^[2,3]。MMD发病率在(3.16~10.5)/10万^[4],病死率、致残率高。尽早行颅内外血运重建术,如颞浅动脉-大脑中动脉搭桥术进行早期血运重建,不仅可改善脑病血供,还能减少颅底再生细小血管破裂出血的概率^[5]。本文就MMD研究现状及进展进行综述。

1 病因与发病机制

目前,MMD的病因与发病机制仍不十分明确,可能与遗传、炎症和免疫反应有关。MMD中,6%~10%有家族史,与某些人类白细胞抗原二级序列密切联系,且染色体3p24.2-26、17q25、8q23等位点均与MMD的发病有关。定位于17q25的指环蛋白213基因是东亚人群MMD易感基因之一,与异常血管生成的关系密切^[6]。随着免疫组化技术的应用,有研究表明,MMD病变血管中有淋巴细胞的浸润,且部分病变血管存在IgG的沉积^[7]。这一病理改变与某些导致血管炎性病变的自身免疫性疾病所引起的血管改变相同,故推测MMD可能与炎症、免疫反应有关^[7]。也有报道MMD与感染EB病毒、钩端螺旋体有关^[8]。Kim等^[9]发现甲状腺自身抗体与MMD密切相关。此外,碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、血小板衍生生长因子、转化

生长因子- β 、基质金属蛋白酶等在MMD发展中也可能起重大作用^[10]。

2 病理改变

MMD的病理基础是各种原因导致血管内皮细胞的破坏^[11],血管基本病理改变为动脉内膜不均匀增厚,血管病变不仅发生在颅内,颅外血管也可以受累。相关炎症、免疫反应可能引起颅内血管内膜损伤,导致内膜在修复过程中过多增生造成血管狭窄。内膜增厚的机制可能是平滑肌细胞的增生和移位^[12]。对于颅底异常血管网,可能是新生侧支循环血管,但也有部分学者认为是本身就存在于脑底,由于大脑中动脉闭塞,代偿性扩张^[13]。

3 临床表现

常见的临床表现有短暂性脑缺血发作、脑卒中、头痛、癫痫发作和智力障碍。有报道称舞蹈样动作及抑郁也可能是MMD首发症状,也有部分病人首发症状表现为反复晕厥。出血可表现为脑室出血、蛛网膜下腔出血、脑叶出血、脑干出血、丘脑出血及多种出血类型合并存在。出血主要有两方面原因^[14]:一是烟雾血管脆弱破裂出血,主要因为颅内血流动力的改变,使烟雾血管压力增加,出血主要发生在基底节、丘脑,多破入脑室;其二是形成动脉瘤,动脉瘤破裂导致蛛网膜下腔出血。MMD合并的动脉瘤多位于细小血管分支,可能与血流动力学改变和烟雾状血管结构改变有关。有报道,再出血是MMD预后差的重要因素。再出血与年龄有一定关系,46~55岁再出血风险明显增加。另外合并微小动脉瘤再出血的几率也明显增加。在出血性和缺血性MMD中,肌无力、头疼以及语言、意识、感觉障碍最为常见,在出血性MMD中,首发症状为意识障碍及头疼可能更为常见^[15]。MMD临床表现取决于侧支循环的代偿情况,侧支循环丰富,代偿作用使得临床表现相对较

轻^[16]。单侧 MMD 预后较典型 MMD 预后好,但有 6.3%~58.8% 的单侧 MMD 进展为典型 MMD^[17]。

4 影像学检查

4.1 CTA 采用曲面重建、容积再现、多平面重建及最大密度投影等计算机后处理软件进行血管三维重建处理,可以多角度、立体清晰显示颈内动脉末端及大脑前、中动脉狭窄和闭塞情况,以及脑底形成的异常增生血管网,利于诊断 MMD;根据侧支循环血管的建立,了解代偿情况。同时,还可以观察颈外动脉分支如颞浅动脉的情况,利于术前分析颅内、外动脉。通过三维血管后重建,还能判断是否存在颅内动脉瘤,对于分析一些反复脑出血(脑室出血或蛛网膜下腔出血),有重要的诊断价值^[18]。

4.2 高分辨率 MRI 由于 MMD 动脉管壁弹性内膜增生,中膜纤维变性及无炎症细胞或脂质细胞浸润,高分辨率 MRI 多表现为管壁向心性增厚且增强后无或轻度强化。其特殊的影像学表现可用于鉴别动脉粥样硬化引起的管腔狭窄。

4.3 CTP CTP 各参数常用相对值的计算,多应用于个体缺血模型分析,可较好地消除由不同后处理算法所带来的结果差异,并可更准确地用于定性、定量分析^[19]。通常以对侧半球的感兴趣区作为参照,计算患侧与对侧灌注参数的相对值,以满足缺血组织血流情况的评估。CTP 参数中平均通过时间对缺血脑组织非常敏感,但对评价缺血损害程度和脑梗死的敏感性不如脑血流量和脑血容量。平均通过时间可有效评估脑缺血的严重程度。

4.4 DSA 为诊断 MMD 的金标准,不仅能准确反应脑内血管狭窄或受损的程度,且能更清晰了解颅脑血管行程、分支及其代偿侧支血管的扩张程度。DSA 还能准确判断颅内外血管代偿情况。应用 DSA 能够清晰的显示直径 200 μm 以上的血管。DSA 在动脉期可见颅底密集的小血管影,能直观的观察烟雾血管网的形成,对 MMD 诊断和分期有重要作用。

5 治疗

5.1 保守治疗 建议对急性脑梗死及相对轻度的 MMD 行药物治疗,以防止进一步发生脑卒中^[4,20]。对于缺血性 MMD,可行抗血小板聚集、改善微循环等对症治疗。对于脑梗死急性期,禁忌静脉推注重组组织型纤维酶原激活剂,脑梗死慢性期长期服用阿司匹林或氯吡格雷可能会导致缺血性向出血性转化。因此,对于无症状 MMD,不推荐常规使用阿司

匹林抗血小板治疗^[15]。脱水药及常规止痛药可能诱发低灌注,不推荐常规使用。

5.2 手术治疗

5.2.1 联合血运重建术 目前,MMD 手术治疗以联合血运重建术为主。陈兵等^[21]一项 Meta 分析指出,手术治疗对 MMD 的预后优于保守治疗。Xu 等^[22]报道联合血管重建术治疗 MMD 122 例,术后 1 周脑血流量明显增加,术后 6 个月脑血流量较前增加超过 15.5%;术后短暂性脑缺血发作显著减少,出血性 MMD 术后无再出血。MMD 最重要的死亡原因是脑出血,再出血是出血性 MMD 预后不良和死亡的主要原因,联合血运重建能明显降低再出血几率^[23]。但部分病人血管条件较差,无法实施直接血运重建术;而且直接血运重建技术难度较高,术后效果还与供血量、受体血管供应范围等因素相关,否则即使吻合成功,也很难达到良好效果。

5.2.2 血运重建术后主要并发症 包括过度灌注综合征、脑缺血性发作、持续性癫痫、大脑半球大面积出血、头皮感染或坏死、残疾或死亡等。过度灌注综合征指术后短暂的神经功能恶化,发生率在 17%~50%^[24]。短暂的神经功能恶化或术后脑梗死可能与手术破坏颅外已经建立的侧支循环导致^[25]。术后服用阿司匹林等抗凝药物可能是术后脑出血的原因。术后及时纠正异常的凝血酶原时间标准化比值可减少间接血管重建术后硬膜外血肿的发生几率^[26]。

5.2.3 血运重建术中血流动力学评估 术中血流动力学评估对预测术后缺血区灌注改善和过度灌注具有重要意义。目前存在的评估方法有 MRI、定量多普勒超声、极光散斑成像、吲哚氰绿皮质脑血流分析。磁共振灌注成像可以明确下游脑实质中脑血管的变化,同时预测过度灌注综合症潜在风险。定量多普勒可以作为预测搭桥吻合口通畅性的工具。Flow 800 是一个相对较新的软件工具已经融入术中显微镜,可以通过术中吲哚氰绿灌注评估时间分布动力学。Flow 800 能通过各种参数探测术前术后灌注的改变预测过度灌注的发生风险。术中大脑中动脉测压同样能预测术后过度灌注的风险。过度灌注的危险因素包括狭窄侧与正常侧的脑血流量比值过大,吻合口大脑中动脉压力过大。术前血管储备功能及颞浅动脉直径同样与术后过度灌注发生密切相关。

【参考文献】

[1] 杨怀涛,张正善,段 炼,等. 合并颅内动脉瘤的烟雾病:

- 临床特征、出血危险因素和治疗转归[J]. 国际脑血管病杂志, 2015, 8(2): 102-106.
- [2] Kraemer M, Heienbrok W, Berlitz P. Moyamoya disease in Europeans [J]. *Stroke*, 2008, 39: 3193-3200.
 - [3] Gross BA, Du R. The natural history of moyamoya in a North American adult cohort [J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20: 44-48.
 - [4] Hoshino H, Izawa Y, Suzuki N, Research Committee on Moyamoya Disease. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52(5): 295-298.
 - [5] Liu XJ, Zhang D, Wang S, *et al.* Clinical features and long-term outcomes of moyamoya disease: a single-center experience with 528 cases in China [J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(2): 392-399.
 - [6] 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.
 - [7] Lin R, Xie Z, Zhang J, *et al.* Clinical and immunopathological feature of Moyamoya disease [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e36386.
 - [8] 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.
 - [9] 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.
 - [10] 程道宾, 张皆德, 吕芳, 等. 烟雾病的遗传学和病理生理学机制[J]. 国际脑血管病杂志, 2014, 22(6): 458-463.
 - [11] Pandey P, Steinberg GK. Neurosurgical advances in the treatment of Moyamoya disease [J]. *Stroke*, 2011, 42(11): 3304-3310.
 - [12] 吴凌峰, 曹文锋, 屈新辉, 等. 肝细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子及血管源性生长因子在成人烟雾病不同阶段的变化[J]. 中国医药导报, 2016, 13(16): 46-49.
 - [13] 黄显军, 周志明, 徐格林, 等. 烟雾病的常春藤征[J]. 国际脑血管病杂志, 2016, 24(2): 131-133.
 - [14] Bruzoni M, Steinberg GK, Dutta S, *et al.* Laparoscopic harvesting of omental pedicle flap for cerebral revascularization in children with moyamoya disease [J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 51(4): 592-597.
 - [15] 任斌, 段炼. 2012年烟雾病(Willis环自发性闭塞)诊治治疗指南(日本)的解读[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(1): 6-9.
 - [16] Chmelova J, Kolar Z, Prochazka V, *et al.* Moyamoya disease is associated with endothelial activity detected by antineurin antibody [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2010, 154(2): 159-162.
 - [17] Park EK, Lee YH, Shim KW, *et al.* Natural history and progression factors of unilateral moyamoya disease in pediatric patients [J]. *Childs Nerv Syst*, 2011, 27(8): 1281-1287.
 - [18] 盛复庚, 锻炼, 乔鹏岗, 等. 多排螺旋CT对Moyamoya病诊断及术后评价的价值初探[J]. 实用放射学杂志, 2009, 25(5): 609-612.
 - [19] 刁勋, 胡福广, 梁朝辉, 等. CT灌注成像对烟雾病直接搭桥术后脑血流的评估[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(5): 269-272.
 - [20] 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 Intractable Diseases. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52: 245-266.
 - [21] 陈兵, 吉青, 郝解贺. 手术与保守治疗烟雾病患者预后比较的meta分析[J]. 临床医药实践, 2015, 24(8): 578-582.
 - [22] Xu B, Song DL, Mao Y, *et al.* Superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass combined with encephaloduro-myosynangiosis in treating moyamoya disease: surgical techniques, indication and midterm follow-up results [J]. *Chin Med J*, 2012, 125(24): 4398-4495.
 - [23] 陈军, 李爱民, 陈震, 等. 脑血流重建术治疗出血性烟雾病[J]. 临床神经外科杂志, 2016, 13(1): 21-27.
 - [24] 刘海玉, 王红磊. 烟雾病血管重建术后脑血流过度灌注综合征的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30(9): 956-958.
 - [25] 靳腾龙, 王睿, 孙红卫, 等. 烟雾病脑-硬脑膜-肌肉血管融合术后神经功能恶化原因分析[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(8): 1375-1376.
 - [26] Choi H, Lee JY, PHI JH, *et al.* Postoperative epidural hematoma covering the galeal flap in pediatric patients with moyamoya disease: clinical manifestation, risk factors, and outcomes [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2013, 12(2): 181-186.

(2017-11-06收稿, 2018-06-11修回)