

# 儿童颅底异常血管网症的诊治研究进展

程 荆 张文斐 综述 吴立权 陈治标 审校

【关键词】 颅底异常血管网症;儿童;直接血运重建术;联合血运重建术  
【文章编号】 1009-153X(2023)03-0209-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 743; R 651.1+2

颅底异常血管网症,又被称为烟雾病(moyamoya disease, MMD),是一种慢性进行性脑血管闭塞性疾病,发生于颈内动脉末端并伴有基底节代偿性异常血管网,常导致缺血性或出血性卒中,是儿童脑卒中常见的原因<sup>[1]</sup>。目前,儿童MMD的发病机制尚不清楚,和遗传因素关系密切。发病期间,颈内动脉进行性闭塞,颅底代偿网状异常血管发育,产生相应的临床症状,儿童主要表现为脑缺血。儿童MMD可导致进行性、不可逆的神经功能损害,发病越早,预后越差,因此要及早治疗。儿童MMD的药物治疗效果不理想,目前主要采用有效的血管重建术。血管重建术有多种选择,包括直接、间接或联合手术。由于病人体质的异质性,不同的临床病程,以及各种血运重建术的可用性,手术时机和手术方式的最佳选择变得具有挑战性。与成人MMD相比,儿童MMD进行积极的治疗具有更高的临床价值。如果治疗是合适的,往往能获得令人满意的结果。本文就儿童MMD的临床诊断和治疗的进展进行综述,为临床提供参考。

## 1 儿童MMD的病因

儿童MMD的症状主要是进行性血管狭窄导致的结果。血管狭窄的组织学特征包括血管纤维内膜增生,弹力层受损,平滑肌细胞增殖<sup>[2]</sup>。研究报道血管弹性膜内部有不规则的小波浪状变化可以看作是MMD组织学的特性<sup>[3]</sup>。然而,究竟是什么机制导致

儿童MMD的病理改变尚未确定。遗传因素对MMD形成有比较大的影响,但具体机制仍不清楚。17号染色体为MMD易感基因的携带者,尤其是在东亚地区生活的人群<sup>[4]</sup>。家族性MMD遗传方式为常染色体显性遗传,女性在家族性MMD中受到的影响更大<sup>[5]</sup>。Kamada等<sup>[6]</sup>进行全基因组和位点特异性关联研究发现RNF213是MMD的一个易感基因。

此外,感染因素也和MMD发病相关。研究表明MMD血清疮疹丙酸杆菌抗体滴度处于高水平,这表明疮疹丙酸杆菌的免疫因素可能与MMD相关<sup>[7]</sup>。Sharfstein等<sup>[8]</sup>发现人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)可在大脑中导致血管病变,促进MMD发生。Hsiung等<sup>[9]</sup>报道一例10岁MMD发病原因与先天性HIV感染有关。这表明,儿童MMD的发生可能与感染和免疫反应有关。

放射治疗也是一种儿童MMD的致病因素。放射治疗可以降解血管内壁的弹性组织,引发颈内动脉血管内壁的末端闭塞,导致MMD。研究发现某些特定的疾病(如多发性神经纤维瘤病、镰状细胞性贫血、唐氏综合征和Grave病)也可导致MMD<sup>[10]</sup>。

## 2 儿童MMD的临床表现与诊断

脑缺血是儿童MMD最常见的初始表现之一。与出血型MMD相比,缺血型MMD发病率较低,预后也相对较好<sup>[11]</sup>。缺血型MMD可以表现为短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、脑梗塞,其中前循环梗塞比后循环梗塞更常见。MMD的梗塞模式与传统缺血性脑卒中不同。MMD弥散加权MRI多表现为蜂窝状、非典型区域的缺血灶,而传统的缺血性卒中常表现为深腔隙、多边界区的缺血灶<sup>[12]</sup>。MMD临床症状的严重程度与发病部位关系密切,大脑皮层受累会导致更严重的症状<sup>[13]</sup>。

出血性MMD最常见的临床表现是意识障碍<sup>[14]</sup>。脑出血多发生在前循环<sup>[4]</sup>。研究表明脑微出血

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.03.023  
基金项目:国家自然科学基金(82201515);湖北省自然科学基金(2021CFB057);湖北省科技厅自然科学基金(2020CFB598);中央高校基本科研业务费专项资金项目(2042021kf0101)  
作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(程 荆、张文斐、吴立权、陈治标)  
通讯作者:陈治标, E-mail: chzbiao@126.com

(cerebral microbleed, CMB) 是 MMD 脑室内出血的危险因素。CMB 的位置影响病人预后, 脑深部和脑室周围白质 CMB 导致脑室出血的发生率最高<sup>[15]</sup>。

儿童 MMD 常常会导致癫痫发作, 这可能是脑缺血诱发的结果<sup>[4]</sup>。研究表明约 21% 的儿童 MMD 出现严重的头痛, 这可能是脑血流重新分配和脑血流量减少导致的儿童头痛<sup>[16]</sup>。此外, 儿童还会出现以各种不自主的运动为主要临床症状的 MMD 表现, 舞蹈病是最典型的表现, 可能的发病机制为基底节-丘脑皮质回路的血液供应减少<sup>[17]</sup>。

### 3 儿童 MMD 的治疗

3.1 内科治疗 MMD 的内科治疗主要是对症治疗, 例如应用抗癫痫药物治疗 MMD 的癫痫症状, 应用抗凝药物治疗缺血性 MMD, 但临床效果不佳, 保守治疗的预后较差<sup>[18]</sup>。

3.2 外科治疗 目前, 儿童 MMD 主要依靠手术治疗。血管重建术是相对安全、有效的治疗 MMD 的方法<sup>[19]</sup>。相比保守治疗, 血管重建术的治疗方法是直接通过直接或间接的血运重建方法, 利用颈外动脉前分支血管作为供体血管, 重新构建通路以增加血液流向因颈内动脉狭窄或梗塞受累的缺血区域。直接血运重建术是指血管与血管之间的直接吻合, 通常是颞浅动脉与大脑中动脉分支的吻合。间接血运重建术是从外部放置不同层次带血管蒂的颅骨外软组织与脑表面贴敷, 促使两者之间生成新的血管为脑组织供血。

3.2.1 直接血运重建术 涉及颈外动脉分支的直接吻合术, 最常见的是颞浅动脉作为供体, 以大脑中动脉的一个分支充当受体。当颞浅动脉缺失或发育不全时, 其他动脉可以作为供体动脉, 例如颞深动脉、枕动脉或脑膜中动脉。受体动脉通常是大脑中动脉额支, 或者另一侧大脑中动脉分支, 或大脑前动脉的皮质分支。直接血运重建术可以直接快速地改善 MMD 的血运状况, 提高缺血区域血供, 缩小梗塞面积; 还可以通过重建血运通路降低出血性 MMD 的出血风险<sup>[20]</sup>。但在动脉薄而易碎的儿童中进行这种手术会带来额外的挑战难度。首先, 儿童的动脉更加纤细, 成人颞浅动脉的直径一般是儿童的 1.5 倍, 这将使直接血运重建技术在儿童 MMD 中的运用难度增大<sup>[21]</sup>。此外, 术中临时阻断受体动脉和供体动脉会加重本就供血不足的脑缺血区域的缺血情况, 严重时还会诱发缺血性脑卒中。直接血运重建术通常会导致血流量增加并立即流入缺血区域, 进而引起血

管自动调节功能受损, 可能导致高灌注/再灌注综合征, 加重儿童 MMD 脑功能损伤, 影响后期生长发育。

3.2.2 间接血运重建术 是建立在颅外血管结构与大脑之间能够建立侧支血管并发育的原理之上。在间接血运重建技术中, 将带有血管蒂的组织, 包括颞肌、帽状腱膜、骨膜、硬脑膜或动脉放置在缺血区域的大脑表面<sup>[21]</sup>。根据使用的血管蒂组织不同, 将手术分为脑-肌肉血管融合术、脑-硬脑膜-肌肉血管吻合术、脑-硬脑膜-动脉血管融合术、脑-硬脑膜-动脉-肌肉血管融合术等。另一个常见的间接血运重建技术是颅骨多点钻孔术。间接血运重建术在技术上难度小且手术时间更快, 因此所需要的麻醉持续时间更短, 具有术后并发症少的优点。相对于直接血运重建技术只能提高受体血管所供应的区域, 间接血运重建技术能够完成更大范围修复<sup>[22]</sup>。但间接血管重建术形成的新生侧支血管需要几周到数月的时间, 因此不能对 MMD 立即提供有效血供, 在此期间还有发生缺血性脑卒中的风险<sup>[23]</sup>, 并且部分患儿术后并不能建立有效的侧支循环。因此, 间接血管重建术不能应用于频繁发生 TIA 的 MMD 患儿。

3.2.3 联合血运重建 现阶段儿童 MMD 的手术治疗越来越多地使用联合血运重建术(直接血运重建技术和一个间接或多个间接血运重建技术相结合)。这种手术方式具有直接血运重建术和间接血运重建术的双重优势, 既可以利用直接血运重建术快速改善缺血区域大脑的血供, 也可以利用间接血运重建术为远期更大范围的脑缺血区域提供侧支循环。研究表明儿童 MMD 联合血运重建术具有更好的安全性、可行性和预后<sup>[24]</sup>。另外, 联合血运重建术具有更好的血管造影结果<sup>[25]</sup>。

总之, 儿童 MMD 早期诊断和治疗至关重要。儿童 MMD 采用保守治疗的预后较差<sup>[26]</sup>。直接血运重建术或者间接血运重建术对儿童 MMD 的意义是肯定的, 在大多数情况下选择联合血运重建术治疗会带来最佳的治疗效果。循证医学已经证明儿童 MMD 进行积极手术治疗, 可以有效提高生活质量, 减少缺血性/出血性疾病的风险。然而, 如何提高儿童 MMD 的治愈率仍需要长期的临床研究和实践。

### 【参考文献】

- [1] Zhang H, Zheng L, Feng L. Epidemiology, diagnosis and treatment of moyamoya disease [J]. Exp Ther Med, 2019, 17: 1977-1984.

- [2] Ang PS, Matrongolo MJ, Tischfield MA. The growth and expansion of meningeal lymphatic networks are affected in craniosynostosis [J]. *Development*, 2022, 149(1): dev200065.
- [3] Fox BM, Dorschel KB, Lawton MT, *et al.* Pathophysiology of vascular stenosis and remodeling in moyamoya disease [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 661578.
- [4] Kim JS. Moyamoya disease: epidemiology, clinical features, and diagnosis [J]. *J Stroke*, 2016, 18: 2-11.
- [5] Nanba R, Kuroda S, Tada M, *et al.* Clinical features of familial moyamoya disease [J]. *Childs Nerv Syst*, 2006, 22: 258-262.
- [6] Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, *et al.* A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene [J]. *J Hum Genet*, 2011, 56: 34-40.
- [7] Murakami K, Eishi Y, Kogure T, *et al.* Granulomatous phlebitis of small hepatic veins is possibly associated with *Propionibacterium acnes* infection [J]. *Pathol Int*, 2021, 71(10): 719-721.
- [8] Sharfstein SR, Ahmed S, Islam MQ, *et al.* Case of moyamoya disease in a patient with advanced acquired immunodeficiency syndrome [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2007, 16: 268-272.
- [9] Hsiung GY, Sotero de Menezes M. Moyamoya syndrome in a patient with congenital human immunodeficiency virus infection [J]. *J Child Neurol*, 1999, 14: 268-270.
- [10] Nakamura Y, Mineharu Y, Kamata T, *et al.* Lack of association between seropositivity of vasculopathy-related viruses and moyamoya disease [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(7): 106509.
- [11] 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: 237-481.
- [12] Cho HJ, Jung YH, Kim YD, *et al.* The different infarct patterns between adulthood-onset and childhood-onset moyamoya disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: 38-40.
- [13] Mertens R, Graupera M, Gerhardt H, *et al.* The genetic basis of moyamoya disease [J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(1): 25-45.
- [14] Zhang H, Zheng L, Feng L. Epidemiology, diagnosis and treatment of moyamoya disease [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17: 1977-1984.
- [15] Sun W, Yuan C, Liu W, *et al.* Asymptomatic cerebral microbleeds in adult patients with moyamoya disease: a prospective cohort study with 2 years of follow-up [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35: 469-475.
- [16] Malone M, Ritchie D. The mystery of a unilateral headache ultimately diagnosed as moyamoya disease [J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e26816.
- [17] Hishikawa T, Sugiu K, Date I. Moyamoya disease: a review of clinical research [J]. *Acta Med Okayama*, 2016, 70: 229-236.
- [18] Yamada S, Oki K, Itoh Y, *et al.* Effects of surgery and antiplatelet therapy in ten-year follow-up from the registry study of research committee on moyamoya disease in Japan [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(2): 340-349.
- [19] Wang P, Cai H, Luo R, *et al.* Assessment of surgical outcomes in children and adult ischemic moyamoya disease and its relationship with the pre-infarction cerebral perfusion status [J]. *Turk Neurosurg*, 2022, 32(1): 43-51.
- [20] Kimura T, Morita A. Occipital artery to middle cerebral artery bypass: operative nuances [J]. *World Neurosurg*, 2017, 108: 201-205.
- [21] Imai H, Miyawaki S, Ono H, *et al.* The importance of encephalo-myo-synangiosis in surgical revascularization strategies for moyamoya disease in children and adults [J]. *World Neurosurg*, 2015, 83(5): 691-699.
- [22] Fiaschi P, Scala M, Piatelli G, *et al.* Limits and pitfalls of indirect revascularization in moyamoya disease and syndrome [J]. *Neurosurg Rev*, 2021, 44(4): 1877-1887.
- [23] Li Q, Gao Y, Xin W. Meta-analysis of prognosis of different treatments for symptomatic moyamoya disease [J]. *World Neurosurg*, 2019, 127: 354-361.
- [24] Lai PMR, Patel NJ, Frerichs KU, *et al.* Direct vs indirect revascularization in a north American cohort of moyamoya disease [J]. *Neurosurgery*, 2021, 89(2): 315-322.
- [25] Gupta SK, Narayanan R, Aggarwal A, *et al.* Outcome following surgical revascularization in patients of moyamoya disease with focus on graft patency and angiographic changes [J]. *Neurol India*, 2021, 69(3): 620-627.
- [26] Larson AS, Savastano L, Klaas J, *et al.* Cardiac manifestations in a western moyamoya disease population: a single-center descriptive study and review [J]. *Neurosurg Rev*, 2021, 44(3): 1429-1436.