

脑血运重建治疗缺血性烟雾病手术时机的选择

欧阳光, 黄书岚, 徐海涛, 余小祥

【摘要】 目的 探讨脑血运重建术治疗缺血性烟雾病的最佳手术时机。方法 回顾性分析武汉大学人民医院 2016 年 7 月—2018 年 5 月收治的 41 例缺血性烟雾病患者的临床资料。所有患者均行颞浅-大脑中动脉搭桥+颞肌贴敷术,依据缺血性卒中发生时间与手术之间的时间间隔,将患者分为早期组(1~3 个月,17 例)和晚期组(>3 个月,24 例)。分析比较两组患者术后 3 个月脑灌注改善率及神经功能缺损恢复状况;以及术后并发症(脑出血、脑梗死、过度灌注)的发生率。结果 与晚期组相比,早期组患者术后 3 个月的脑灌注改善率更高,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)评分明显降低,差异均有统计学意义($P<0.001$, $P=0.01$)。术后总的并发症(包括过度灌注、脑出血、脑梗死)发生率,早期组为 52.9%,晚期组为 54.2%,两组的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 缺血性烟雾病患者卒中事件后 1~3 个月内行脑血运重建术,对于改善患者脑灌注和神经功能恢复更有效,并且不增加术后并发症发生的风险。

【关键词】 烟雾病; 血运重建; 手术时机

【中图分类号】 R651.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-7770(2019)05-0397-05

Optimum operation time of revascularization for ischemic moyamoya disease OUYANG Guang, HUANG Shu-lan, XU Hai-tao, et al. Department of Neurosurgery, The Third Hospital of Wuhan, Wuhan 430060, China

Corresponding author: HUANG Shu-lan

Abstract: Objective To discuss the optimum operation time for ischemic moyamoya disease. **Methods** The clinical data of 41 patients with ischemic moyamoya disease underwent revascularization at the Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Wuhan University from June 2016 to May 2018 were analyzed retrospectively. Considering the time interval between acute onset of moyamoya disease and surgery, all patients were divided into early group and later group (>90 days between MMD onset and surgery). The post-operation complication (Cerebral hemorrhage, Cerebral infarction, Cerebral hyperperfusion), and the effective of operation (the score of NIHSS, the improvement of perfusion) were compared between groups to estimate optimum operative time of revascularization. **Results** Compared with the later group, the difference was statistically significant in early group about the improvement of perfusion and neurofunction ($P<0.05$), the values were 0.00 and 0.01, respectively. There was no obvious difference about post-operation complication between early group (52.9%) and later (54.2%) group. **Conclusions** It seems more reasonable to operate for early revascularization for patients with ischemic moyamoya disease. It can improve surgical efficacy and the risk of postoperative hyperperfusion, cerebral infarction and cerebral hemorrhage may not increase.

Key words: moyamoya disease; revascularization; timing of operation

烟雾病是一种病因不明的,以双侧颈内动脉末端及大脑中动脉、大脑前动脉起始部慢性进行性狭窄或闭塞为特点,伴随颅底异常血管网形成的一种

脑血管疾病。颅内外血运重建术是治疗烟雾病的主要方法,其能通过改善脑血流动力学而有效预防脑梗死,降低脑出血风险。目前,无论是缺血性还是出血性烟雾病,积极的早期手术治疗得到越来越多的认可;但对于手术时机的选择,仍存在较多的争议。本研究回顾性分析武汉大学人民医院神经外科 2016 年 7 月—2018 年 5 月行颞浅-大脑中动脉搭桥+颞肌

基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019M196)

作者单位:430060 武汉,武汉市第三医院神经外科(欧阳光,余小祥);武汉大学人民医院神经外科(黄书岚,徐海涛)

通信作者:黄书岚

贴敷术治疗的 41 例缺血性烟雾病患者的临床资料;通过 CT 灌注成像检查评估患者脑血流动力学改善率,以及用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)评分评判患者术后神经功能缺损的恢复状况;旨在探讨脑血运重建术治疗缺血性烟雾病的最佳手术时机。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 41 例患者的主要临床表现为,单侧肢体麻木 14 例,头晕头痛 20 例,视物模糊 7 例,反应迟钝、吐词不清 8 例,记忆力减退和癫痫发作各 1 例。41 例患者既往均有脑梗死病史,且梗

死均为单发小面积脑梗死[即梗死体积 $\leq 12\text{ cm}^3$,依据 Nedergaard 的脑体积计算公式 $V = \sum S \times d$ (S 为 MRI 上每层脑梗死面积, d 为层厚),且除外腔隙性脑梗死];梗死部位包括额叶、枕叶、顶叶等,部分患者存在口角歪斜、构音障碍或视野缺损。对所有患者的术前全脑血管造影或 CT 血管成像进行铃木分期(Suzuki 分期),两组患者术前 Suzuki 分期的差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者均行颞浅-大脑中动脉搭桥+颞肌贴敷术,术后予以口服拜阿斯匹林(100 mg/d)持续 3 个月。两组患者的性别、年龄、高血压病史、术前脑血流量、NIHSS 评分比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的临床资料

临床资料	早期手术组($n=17$)	晚期手术组($n=24$)
性别(男/女,例)	7/10	10/14
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	43.43 \pm 7.56	41.33 \pm 10.25
高血压病史(有/无,例)	11/6	16/12
Suzuki 分期(例)		
I-II 期	4	5
III-IV 期	11	14
V-VI 期	2	5
吻合通畅性(例)	16	23
术前脑血流量($\bar{x} \pm s$, mL/100 g/min)	28.32 \pm 6.43	24.32 \pm 9.73
术前 NIHSS 评分(例)		
5 分	2	2
4 分	6	7
3 分	5	9
2 分	3	5
1 分	1	1

1.2 手术效果观察指标 所有患者入院后行 CT 血管成像或全脑血管造影检查,明确烟雾病诊断及了解颅外供血动脉,颅内受体血管与血管代偿情况;术中荧光造影了解吻合血管通畅情况。术前与术后 3 个月行 NIHSS 评分,患者 NIHSS 评分下降表明神经功能恢复。术前与术后 3 个月行 CT 脑灌注检查,选择一个感兴趣区域(症状相关大脑半球最受影响区域),测量该区域的脑血流量(cerebral blood flow,CBF),通过 CBF 改善率评判患者脑灌注改善程度。CBF 改善率 = (术后 3 个月 CBF - 术前 CBF)/术前 CBF $\times 100\%$ 。观察患者术后出现的并发症;术后每 3~7 d 或出现新的神经功能障碍时复查头部 CT 或 MRI,确定有无出血或新发脑梗死。患者术后出现短暂新的神经功能缺失,且不能以新发脑梗死或缺血解释时,考虑为过度灌注综合征;其临床表现多为剧烈头痛、失语或癫痫发作等。

1.3 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析处理。计数资料比较采用 χ^2 检验和连续性校正的 χ^2 检验。患者的年龄、术前 CBF 及 CBF 改善率、

术前及术后 3 个月 NIHSS 评分等计量资料,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

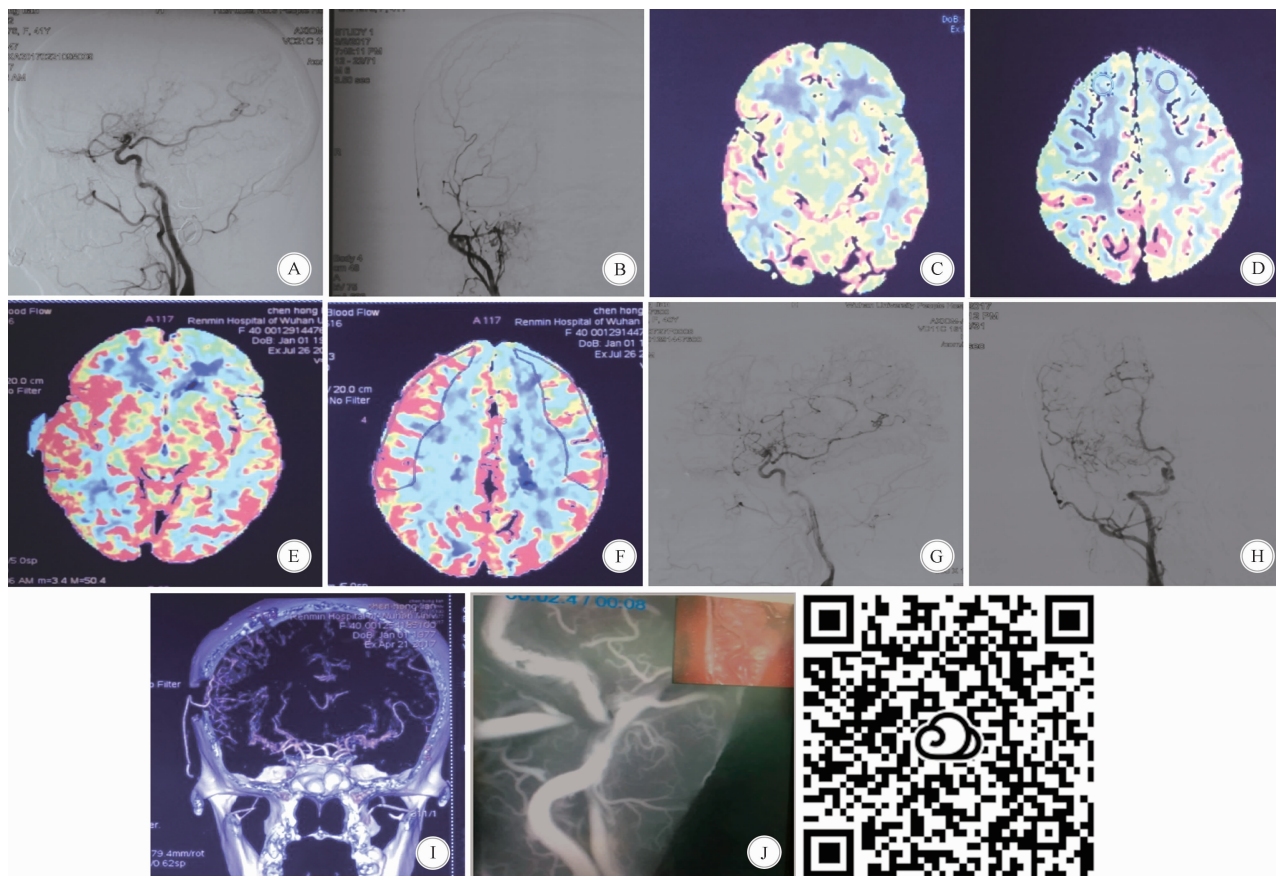
2 结果

2.1 两组手术效果比较 早期手术组和晚期手术组患者的手术过程均顺利。术中荧光造影显示,早期手术组和晚期手术组各 1 例患者的吻合口通畅不佳,其余患者的吻合口均通畅良好。与晚期手术组相比,早期手术组患者的 CBF 改善率更高,术后 3 个月的 NIHSS 评分下降明显,差异均有统计学意义($P < 0.001$, $P = 0.01$)。见表 2、图 1。

表 2 两组患者术后 CBF 改善率和 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

疗效指标	早期手术组($n=17$)	晚期手术组($n=24$)
CBF 改善率(%)	86.52 \pm 10.23	57.33 \pm 11.81 [▲]
NIHSS 评分		
术前	3.29 \pm 1.11	3.17 \pm 1.01
术后 3 个月	2.00 \pm 1.06	2.88 \pm 1.04 [△]

注:与早期手术组比较[△] $P < 0.05$,[▲] $P < 0.001$



A、B: 术前脑血管造影, 右侧大脑中动脉闭塞, 新生烟雾状血管; C、D: 术前 CT 脑灌注成像, 右侧脑血流灌注较左侧差; E、F: 术后 CT 脑灌注成像, 右侧脑血流量较术前明显改善; G、H: 术后脑血管造影, 颞浅-大脑中动脉显影良好; I: 术后头颈部 CTA 示, 颞浅动脉向颅内血管代偿; J: 术中荧光造影示, 吻合口通畅
 图 1 早期手术患者术前、术中及术后的影像学检查(扫描二维码观看手术视频)

2.2 两组术后并发症的发生率 早期手术组术后总的并发症发生率为 53%, 其中并发过度灌注者为 6 例(35.3%)、新发脑梗死 2 例、脑出血 1 例。晚期手术组术后总的并发症发生率为 54.2%, 其中并发过度灌注者为 9 例(37.5%)、新发脑梗死 3 例、脑出血 1 例。两组术后总的并发症发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组的术后并发症发生率(例)

术后并发症	早期手术组($n=17$)	晚期手术组($n=24$)
过度灌注	6(35.3%)	9(37.5%)
脑梗死	2(11.8%)	3(12.5%)
脑出血	1(5.9%)	1(4.2%)
总的并发症	9(52.9%)	13(54.2%)

3 讨论

烟雾病是一种慢性闭塞性脑血管疾病, 其临床特征存在明显的地域差异, 在国内仍以脑缺血病变多见^[1]。脑血运重建能改善缺血性烟雾病患者的脑血流量, 降低缺血性烟雾病患者脑卒中复发的风险。但目前对缺血性烟雾病最佳手术时机的选择仍不清楚。争论的焦点在于改善脑缺血区血流灌注以

防止额外的神经事件发生和在卒中期间进行手术的风险。目前认为缺血性烟雾病患者脑血运重建手术应在卒中事件发生 1~3 个月后进行^[2]。这是出于对灌注突破出血转化的考虑, 但具体手术时机仍不清楚。随着神经外科手术技术的发展, 颅内外血管重建术已经成为烟雾病的主要治疗方法, 并取得了令人鼓舞的临床效果; 但由于烟雾病自然病程的不确定导致了最佳手术时机的争议。部分学者认为, 因烟雾病进展缓慢甚至侧支循环的形成, 以及对脑血流量需求的减少可有一段时间的无症状期, 因此不一定都需要立刻进行外科手术干预。应强调的是不论儿童还是成年烟雾病患者, 整个病程是进行性加重的, 而早期诊断和外科干预往往能获得更好的临床结果。基于以上认识, 越来越多的学者建议对烟雾病应早诊断、早治疗, 而等到出现明确的缺血证据再进行手术是不明智的。烟雾病的颅内供血是由颅内动脉向颅外动脉的动态转变过程; 颅外动脉的供血是颅内动脉闭塞后的代偿机制, 缺血的同时自身形成代偿体系, 如硬膜血管的代偿。但是缺血的血管闭塞速度和形成代偿血管速度不同, 即如果代偿血管形成速度很快, 则无缺血和脑梗死等问题; 如颈内动脉末端和大脑动脉闭塞的速度远远高于其新

生血管代偿的速度,脑组织就会处于极度缺血;因此颅内血管重建应尽早进行手术。另外,脑血运重建术可作为烟雾病的预防性治疗手段,故部分学者提倡早期手术治疗。但仍有部分学者反对早期行脑血运重建,因为早期手术可能带来更高的术后并发症发生率,并且关于烟雾病的自然进程仍不清楚;况且目前仍缺乏支持早期行血运重建的研究结果。缺血性烟雾病患者脑梗死的模式以皮层梗死及分水岭梗死为主要表现,其发病机制包括动脉栓塞和低灌注栓子清除障碍共同参与发病过程,故早期血运重建改善脑血流量能预防卒中的发生^[3]。

颞浅-大脑中动脉搭桥是烟雾病的标准手术治疗方式。手术旨在通过颈外动脉分支增加颅内血流,有效地预防缺血性烟雾病患者缺血性卒中事件的发生^[4-5]。术后主要的并发症为过度灌注和脑梗死,并发症的出现会导致血运重建手术疗效变差^[6]。过度灌注是术后严重并发症,易导致术后神经功能缺损或迟发性颅内出血。过度灌注导致神经功能的缺损可能是因为血运重建术后,双侧大脑半球血流不对称影响脑氧代谢^[7]。过度灌注在成人烟雾病直接搭桥术后的发生率高达6.7%~38.2%,影像学诊断过度灌注的发生率高达67.5%^[8-9]。有研究报道,术后脑缺血在烟雾病联合搭桥术后的发生率为1.5%~11.4%,在间接搭桥术后的发生率为3.0%~11.1%^[10-11]。最近一项Meta分析显示,间接搭桥术后30 d内脑缺血的发生率为4.8%,直接搭桥术后的发生率为3.2%,联合搭桥术后的发生率为4.1%^[12]。磁共振DWI检查证实烟雾病术后脑梗死的发生率为9.3%~33.3%^[13]。目前仍缺乏有效措施预防相关并发症的发生^[14]。过度灌注和缺血术后管理是互相矛盾的。术后需严格血压控制,降低过度灌注的发生率,又不增加术后脑缺血的发生率。理论上,术后吻合口通畅将诱发过度灌注而不会出现缺血或脑梗死;但搭桥术后会出现“分水岭分流”现象或血压控制过低而诱发新的脑缺血^[15]。有研究表明,改良的Suzuki分期是烟雾病术后脑缺血的独立危险因素,晚期烟雾病患者更容易术后出现新的脑缺血;而入院时mRS评分是术后过度灌注的危险因素,入院时mRS评分越高的患者术后出现过度灌注的概率越高。此外,术前出现脑缺血是术后发生脑缺血和过度灌注的独立危险因素^[16]。其原因为Suzuki分期晚期患者和术前脑缺血表现的患者侧支循环较差。有研究表明,患者术后过度灌注和脑缺血的发生会导致其认知功能障碍^[17]。脑血流重建手术能改善血流,降低脑内血管阻力系数,降低异常血管的压力,增加颈

外动脉系统的皮层供血,减轻大脑前动脉及后交通动脉扩张,降低烟雾病发生脑出血的概率^[18]。因此提倡烟雾病患者应早期进行脑血运重建手术。

本研究41例患者中,17例患者于脑缺血症状后1~3个月内行联合血运重建手术,24例患者于3个月后行手术治疗。早期手术组与晚期手术组患者术后3个月复查脑血管造影均有1例患者的吻合口不通畅;早期组患者术后的患侧脑灌注改善率和NIHSS评分改善均明显优于晚期手术组,且差异具有统计学意义($P < 0.001$, $P = 0.01$)。两组术后总的并发症(脑缺血、脑过度灌注、脑出血)发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究结果表明,早期手术不仅能改善患者的预后且不增加患者术后相关并发症风险。烟雾病患者的血流动力学不稳定,通常患者的脑血流量下降、血氧摄取分数提高^[19]。此外,烟雾病患者由于血管脆弱且长期处于缺血状态,导致脑血管自动调节功能受损^[20]。部分研究显示,早期手术组的术后并发症发生率比晚期手术组高;其原因可能是早期手术患者血流动力学不稳定,手术加重血流动力学紊乱导致局部低灌注或高灌注。但本研究早期手术组与晚期手术组患者的术后并发症发生率并无明显差异。

但本研究也存在一些局限性:(1)样本量偏少,入组患者多为成人烟雾病,年龄分布范围较窄,术后对患者随访的时间偏短;(2)由于技术和设备的限制,对术前和术后感兴趣区域的选择及血流量等参数的测定可能存在一定的误差;(3)两组患者间基础疾病和术前抗凝、降脂药物的使用等相关影响因素未严格控制。因此,不同时机行颞浅-大脑中动脉搭桥+颞肌贴敷术治疗缺血性烟雾病的确切疗效差异尚需进一步研究证实。

[参 考 文 献]

- [1] 蔡瑜,顾威庭,李锋,等. 间接血管重建术治疗成人烟雾病[J]. 临床神经外科杂志, 2016, 13: 439.
- [2] 烟雾病和烟雾综合征诊断与治疗中国专家共识编写组. 烟雾病和烟雾综合征诊断与治疗中国专家共识(2017)[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33: 541.
- [3] 杨彦昊,李宏宇,关振斌. 颞浅动脉-大脑中动脉搭桥联合颞肌贴敷术治疗成人烟雾病的临床分析[J]. 临床神经外科杂志, 2014, 11: 61.
- [4] Kim T, Oh CW, Kwon OK, et al. Stroke prevention by direct revascularization for patients with adult-onset moyamoya disease presenting with ischemia[J]. J Neurosurg, 2016, 124: 1788.
- [5] Fujimura M, Tominaga T. Current status of revascularization surgery for moyamoya disease: special consideration for its 'internal carotid-external carotid (IC-EC) conversion' as the physiological

reorganization system[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 236:45.

- [6] Kim T, Oh CW, Bang JS, *et al*. Moyamoya disease: treatment and outcomes[J]. *J Stroke*, 2016, 18:21.
- [7] Shimada Y, Kojima D, Yoshida J, *et al*. Transient symptomatic downregulation of cortical neurotransmitter receptor function due to cerebral hyperperfusion after arterial bypass surgery for a patient with ischemic moyamoya disease[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2018, 58:481.
- [8] 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, 33:436.
- [9] 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.
- [10] Guzman R, Lee M, Achrol A, *et al*. Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. clinical article [J]. *J Neurosurg*, 2009, 111:927.
- [11] Kazumata K, Ito M, Tokairin K, *et al*. The frequency of postoperative stroke in moyamoya disease following combined revascularization: a single-university series and systematic review [J]. *J Neurosurg*, 2014, 121:432.
- [12] Sun H, Wilson C, Ozpinar A, *et al*. Perioperative complications and Long-Term outcomes after bypasses in adults with moyamoya disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *World Neurosurg*, 2016, 92:179.
- [13] Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, *et al*. Unstable moyamoya disease: clinical features and impact on perioperative ischemic complications[J]. *J Neurosurg*, 2015, 122:400.
- [14] Hamauchi S, Shichinohe H, Houkin K. Review of past and present research on experimental models of moyamoya disease [J]. *Brain Circ*, 2015, 1:88.
- [15] Hayashi T, Shirane R, Fujimura M, *et al*. Postoperative neurological deterioration in pediatric moyamoya disease: watershed shift and hyperperfusion clinical article [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 6:73.
- [16] Park MC. Surgical outcomes and risk factors for postoperative complications in patients with Behcet's disease [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2007, 26:1475.
- [17] Hirooka R, Ogasawara K, Sasaki MA, *et al*. Magnetic resonance imaging in patients with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy [J]. *J Neurosurg*, 2008, 108:1178.
- [18] 陈军, 李爱民, 陈震, 等. 脑血流重建术治疗出血型烟雾病 [J]. *临床神经外科杂志*, 2016, 13:21.
- [19] Sasagawa A, Mikami T, Hirano T, *et al*. Characteristics of cerebral hemodynamics assessed by CT perfusion in moyamoya disease [J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 47:183.
- [20] Noguchi T, Kawashima M, Nishihara MA, *et al*. Noninvasive method for mapping CVR in moyamoya disease using ASL-MRI [J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84:1137.

(收稿 2018-08-31 修回 2018-11-20)

· 专家点评 ·

◎天津市环湖医院(南开大学附属环湖医院)神经外科 佟小光教授:

脑血管搭桥技术的普及为很多疾病的治疗开辟了新的途径,尤其是对于烟雾病来说由间接贴敷到直接搭桥应该说在技术上是有益的补充。但随之而来的是并发症的提高。如何积极稳妥地开展烟雾病的外科治疗目前仍然有很多亟待解决的问题:

(1)烟雾病的发病机制对于治疗方案的选择至关重要;典型的烟雾病贴敷效果很好,搭桥的并发症还是高于贴敷;所以即使在搭桥技术很成熟的今天,仍然难以放弃贴敷只选择搭桥治疗。虽然烟雾病的贴敷治疗效果很差,但搭桥的成功率确很高。所以,医生的经验至关重要。个人的经验:青少年患者一定要向家属解释好直接搭桥与间接贴敷的利弊,如家属选择安全最好首选贴敷,间接贴敷手术过程中要非常耐心地打开蛛网膜,仔细缝合贴敷区域蛛网膜与贴敷血管与组织,贴敷手术的过程和手术时长要比搭桥还要细致;如果连带硬膜血管的贴敷,其手术效果也非常满意;如果贴敷效果不好,要保护好颞浅动脉的至少一个分支,可以再次搭桥。

(2)医生的技术至关重要,现在可以说只能说有烟雾病流行的术式,但缺乏统一规定的标准化术式。烟雾病血管的直接吻合一定要仔细选择搭桥血管位置,仔细评估缺血区域与搭桥区域是否一致;根据全脑血流整体状况选择一支搭桥还是多支搭桥;个人体会:烟雾病的搭桥尽量用 STA 远端,输入血管直径与皮层血管直径接近;尽量保护硬膜血管与 STA 的粗分支,吻合通畅后,绝对不轻视贴敷作用,把烟雾病手术当作显微操作的考验,力求细致,精美。

(3)烟雾病外科治疗的探索有漫长的道路要走:出血性烟雾病手术效果很肯定,但仍需要随机临床对照的肯定。既然贴敷有效,是否可以用颅底外科常用的颞顶筋膜瓣来贴敷,减少颞肌损伤;是否可以用微创的腹腔镜取一段血运丰富的大网膜来贴敷,减少颞肌的损伤和外貌的影响?什么样的吻合方式能减少过度灌注?儿童烟雾病的外科微创化贴敷等都是临床上的课题。

总之,烟雾病、动脉硬化性闭塞、巨大动脉瘤等都是血流保证问题,在搭桥技术日益成熟的今天一定会有更多的治疗方法出现!

(收稿 2019-10-10)