

颈部动脉壁内血肿的危险因素及病理学研究进展

王子平 综述, 田宝国 审校

(潍坊市益都中心医院门诊部, 山东省青州市 262500)

[关键词] 颈部动脉壁内血肿; 危险因素; 病理学特点

[摘要] 颈部动脉壁内血肿(CeAD)的发病率较低,是青、中年人群缺血性脑卒中的主要病因之一,近期 CeAD 的大型临床研究在发病机制及危险因素方面提出了一些新的观点。对 CeAD 患者的颈动脉中膜-外膜交界区的病理学观察发现受累动脉的动脉壁较薄弱,多中心的大型研究发现与年龄相当的健康人群及其它病因所致的缺血性脑卒中患者相比,高血压病、偏头痛尤其是无先兆性偏头痛,被认为是 CeAD 的危险因素;颈部外伤及近期感染也是 CeAD 的危险因素;高同型半胱氨酸血症、超重也与 CeAD 密切相关。危险因素的多样性及颈动脉与椎动脉的不同结构特征均提示颈部动脉壁内血肿有不同的病理生理学发病机制,肌纤维发育不良与可逆性脑血管收缩综合征的发生相关。虽然大型队列研究提高了我们对 CeAD 病理生理方面的认识,但其分子发生机制仍知之甚少,未来的基因工程研究有助于在分子水平上阐明 CeAD 的发病机制。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Research Progress on Risk Factors and Pathology of Cervical Artery Dissection

WANG Zi-Ping, and TIAN Bao-Guo

(Out-patient Department of Yidu Central Hospital of Weifang City, Qingzhou, Shandong 262500, China)

[KEY WORDS] Cervical Artery Dissection; Risk factors; Pathology

[ABSTRACT] Cervical artery dissection (CeAD) is a major cause of ischemic stroke in young and middle-aged adults, although relatively uncommon in the community. Recent large collaborative projects have provided new insights into mechanisms and risk factors of CeAD. Pathologic changes observed at the media-adventitia border in temporal arteries of CeAD patients suggest a predisposing arterial wall weakness. In large multicenter series of CeAD patients, compared with age-matched healthy controls and patients with an ischemic stroke of another cause, hypertension and migraine, especially without aura, were confirmed as risk factors for CeAD, in addition to cervical trauma and recent infection. Hypercholesterolemia and being overweight were shown to be inversely associated with CeAD. Differences in risk factor profile and structural features between carotid and vertebral dissection suggest that their pathophysiology may partly differ. An association of CeAD with fibromuscular dysplasia and reversible cerebral vasoconstriction syndrome was described. Genetic risk factors of CeAD are still poorly understood. Large cohorts of CeAD patients have refined our understanding of the pathophysiology and risk factors of CeAD, but the molecular mechanisms are still poorly understood. Ongoing high-throughput genetic projects will hopefully provide novel insight into the biological substrate of CeAD.

脑动脉壁内血肿受累血管包括颈动脉系统和椎基底动脉系统,分为颈部动脉壁内血肿(cervical artery dissection, CeAD)及颅内动脉壁内血肿(cranial artery dissection)两大类,前者更常见, CeAD 是指颈动脉或椎动脉颅外段内膜撕脱导致血液流入血管壁内形成壁内血肿,当血肿累及内膜与中膜时,致血管狭窄或闭塞;若血液进入血管外膜下时,可

形成夹层动脉瘤。CeAD 是中、青年人缺血性中风的主要病因之一,该病发病率极低,每年约(2.6~3)/100000,其病理生理机制尚不完全清楚。近期的临床队列研究对其危险因素和病理机制提出了新的观点^[1],现分别对基础动脉病变、环境危险因素、血管病的共病方面进行综述。

[收稿日期] 2015-02-16

[修回日期] 2015-04-16

[作者简介] 王子平,主管护师,研究方向为脑血管病护理。通讯作者田宝国,博士,副主任医师,研究方向为脑血管病的介入诊疗、血管性痴呆。

1 CeAD 的临床及影像学特征、治疗和结局

CeAD 的平均发病年龄约 44 岁,该病可发生于儿童,65 岁以后罕见。颈动脉壁内血肿较椎动脉壁内血肿更常见,男性较女性更易发生颈动脉壁内血肿^[2]。约 67% ~ 77% 的 CeAD 的患者会发生缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(transient cerebral ischemia, TIA),以卒中病房为对象的大型队列研究中,这个比例往往被高估。其他缺血性表现包括颈动脉壁内血肿导致的视网膜缺血,及少见的椎动脉壁内血肿导致的脊髓缺血。头颈部疼痛是壁内血肿最常见的症状,发生在脑缺血症状之前提示 CeAD 的诊断。颈动脉壁内血肿时颈动脉扩大可压迫位于其内侧的交感神经纤维导致霍纳综合征。其它并发症还有头晕、颅神经麻痹和蛛网膜下腔出血。后者在壁内血肿向颅内伸展或合并可逆性脑血管收缩综合征时偶尔可见到。影像学上 CeAD 常表现为长的不规则狭窄,开始于颈动脉分叉以上 2 cm。颈动脉壁内血肿可导致动脉闭塞或夹层动脉瘤。导致动脉闭塞的患者只有在闭塞动脉再通出现典型狭窄或夹层动脉瘤时壁内血肿才能明确诊断。15% 的病例 CeAD 可累及多条动脉。壁内血肿动脉通常在 6 个月内恢复正常,1 年后在影像学上常观察不到。虽然发生壁内血肿的动脉能完全再通,残余狭窄、闭塞或动脉瘤也不少见。

急性期 CeAD 预防性治疗主要是抗栓治疗,包括抗凝治疗或抗血小板治疗。选择何种治疗取决于临床经验,如发病形式、大小、脑梗死的部位^[3],Cochrane 循证医学系统及观察性研究的 Meta 分析未显示两者在死亡率、致残率或脑梗死的发病风险方面有任何显著差异。静脉溶栓并非 CeAD 急性期的禁忌症,与其它病因所致的脑梗死相比,尚不清楚静脉溶栓是否同样有效^[4-5]。壁内血肿发病 3 ~ 6 个月后,如有残余动脉畸形应长期服用抗血小板药物预防复发。

CeAD 治疗后脑梗死的复发率较低,大型观察性研究 < 3%,常在壁内血肿诊断后第 1 周内发生^[6]。与之相似,症状性 CeAD 的复发相当少见,常在出现症状后 1 月内发生,多发 CeAD 的病例复发的时间更短,而有些研究者认为壁内血肿早期复发可能与多发壁内血肿是一回事。近期队列研究显示 CeAD 的死亡率小于 4%,患者结局通常功能恢复良好,CeAD 导致中风的患者中约 75% 在 3 个月内生活能够自理,但是对于精力充沛的青年患者 CeAD 在心理和社会生活方面有较大影响,患者常

抱怨发病后数月内有显著的疲惫感。

2 对于潜在动脉壁薄弱的不同观点

有证据提示 CeAD 患者可能存在先天性动脉壁薄弱的倾向。各种动脉结构上和功能上的异常与 CeAD 有关,这些包括大动脉直径扩大、颈动脉壁的僵硬、内皮功能失调及动脉迂曲^[7]。因较低的死亡率,而且主要治疗方法是药物治疗,CeAD 患者的颈动脉病标本难以获得,一项研究比较了 14 例自发性 CeAD 患者和 9 例无 CeAD 的意外事故死亡者的颞浅动脉,发现病理改变主要位于中膜-外膜交界区,包括空泡变性、新生毛细血管、红细胞渗出,所有壁内血肿患者均有上述病理改变,而对照组仅 1 人有这些改变^[8]。这些发现提示 CeAD 患者有潜在的动脉病变,动脉壁外层病变可能与黏膜间血肿形成有关。

由于动脉壁内血肿是某些少见遗传性结缔组织病的一个常见特征,如 Ehlers-Danlos 综合征、马凡综合征(MFS)或 Loeys-Diets 综合征^[9-10],有人曾猜想 CeAD 可能是导致动脉壁薄弱的某些潜在结缔组织病变的一部分。CeAD 患者皮肤活检结果显示超过一半患者皮肤结缔组织有电子显微镜下超微结构方面的异常,最常见的 III 型 Ehlers-Danlos 类似的胶原纤维和弹性纤维碎片化。CeAD 患者直系健康亲属皮肤活检结果显示这些结缔组织改变可能按照常染色体遗传方式遗传。

3 环境危险因素

颈部外伤是 CeAD 的重要环境危险因素^[11],CeAD 患者发病前数天或数周内常有轻微颈部外伤史,在 CADISP 研究中 966 名 CeAD 患者中有 40.5% 的患者在之前 1 月内有颈部外伤史^[12],颈部外伤大多轻微,有 88% 患者未到医院或诊所就医,颈部按摩和运动所致颈部外伤在 CeAD 组较对照组更常见,颈部外伤与 CeAD 之间的因果关系常难以明确。曾有报道 CeAD 与近期感染相关^[13],可能通过内皮损伤或促进血栓形成机制造成 CeAD。与无壁内血肿的缺血性脑卒中患者或健康对照人群相比,CeAD 急性期常有白细胞计数升高^[14],可能是一种炎症的前驱状态。自发性 CeAD 患者的颈部高分辨率核磁共振较外伤性 CeAD 更常伴有动脉周围水肿、C 反应蛋白升高或血沉升高^[15],支持炎症有促

进 CeAD 形成作用的假说。

4 脑动脉粥样硬化危险因素

CeAD 与脑动脉粥样硬化危险因素的关系至今仍有争议,相关研究常是小样本研究资料,在 CADISP 研究中,与对照组相比,CeAD 患者高血压病更常见,高同型半胱氨酸血症、肥胖和超重的比例较低。一项大型队列研究结果显示 CeAD 与 BMI 呈负相关。CeAD 患者与无 CeAD 的年轻缺血性脑卒中患者相比,血管危险因素更为少见^[16]。通过增加颈动脉僵硬程度血压升高可增加 CeAD 风险。CeAD 与高同型半胱氨酸血症、BMI 之间的负相关,以及 CeAD 发病年龄较低和 CeAD 患者颈部动脉超声结构的异质性,均提示动脉粥样硬化可能不是 CeAD 的促发因素,这点与主动脉壁内血肿相反^[17]。随着衰老和动脉粥样硬化程度的增加,细胞外基质合成增加,降解减少,胶原和弹性蛋白交联增加,可能使颈部动脉的动脉壁更加难以撕裂^[18],可以想象到瘦人脂肪组织更少而不能有效保护动脉免于轻微颈部外伤,低胆固醇、低 BMI 与 CeAD 的关系也反映了共同的遗传方面的危险因素。CeAD 在秋季和冬季发病率增高,寒冷季节感染发病率增高和血压水平的升高可能是 CeAD 在秋冬季发病率增高的潜在机制^[19]。

5 偏头痛

偏头痛是 CeAD 的一个危险因素,可使 CeAD 的危险增加一倍^[20]。偏头痛也是缺血性脑卒中的一个危险因素,与年龄和性别匹配的非 CeAD 缺血性脑卒中患者相比,偏头痛在 CeAD 患者中更常见(36%比 27%),而伴先兆的偏头痛一般与缺血性脑卒中相关性更强,无先兆的偏头痛与 CeAD 之间更有相关性,卒中发生频率、壁内血肿部位、临床特征和结局在伴有和不伴偏头痛的 CeAD 患者之间似乎无显著差异^[21]。CeAD 与偏头痛之间具有相关性的潜在机制目前仍不清楚。血管机制被认为是偏头痛发作中起关键作用的病理生理机制^[22],内皮功能失调和共同的遗传因素均易促进偏头痛和 CeAD 的发生^[23]。颈动脉和椎动脉壁内血肿在血管危险因素和血管结构特征方面不尽相同,提示它们在病理生理方面可能有部分不同。颈动脉壁内血肿患者年龄更大,男性更多,颈动脉壁内血肿发生前 1 周感染更常见,而与椎动脉壁内血肿相比,发病前 1 月的

颈部外伤史更加少见。在颈动脉壁内血肿患者中动脉瘤样扩张更常见,而双侧颈动脉壁内血肿更少。两者不同特征的潜在机制可能包括解剖学特征如椎动脉位于颈椎内使其更易于发生机械性损伤;颈动脉更加接近上呼吸道感染部位;不同的胚胎起源,颈动脉的血管周围细胞和平滑肌细胞起源于神经嵴,而椎动脉仅起源于中胚层。遗传易感性因素不同高的家族相关性家族型 CeAD 受累血管在家族内有高的相关性,支持遗传易感因素方面的不同^[24]。

6 遗传性危险因素

CeAD 通常被认为是多种因素所导致的复杂疾病,罕见情况下 CeAD 可能是单基因疾病的一种表现。

6.1 单基因形式的颈动脉壁内血肿

遗传性结缔组织病大多是血管性 Ehlers-Danlos 综合征(vEDS),有不超过 2% 的患者可出现 CeAD 并发症。vEDS 是由于 COL3A1 基因突变造成的一种罕见的常染色体显性遗传病,动脉破裂、肠道或尿道破裂及家族史有助于提示诊断。其它特征包括皮肤菲薄、皮下静脉清晰可见,特征性面部征象,COL3A1 基因突变或异常的 3 型前胶原纤维合成有助于明确诊断。vEDS 患者行血管内检查及抗凝治疗时因血管破裂导致出血风险会增加,所以推荐使用塞利洛尔预防血管并发症^[25]。伴 MFS 及其它已知的遗传性结缔组织病如 Loey-Dietz 综合征或骨发育不全的 CeAD 患者较伴 vEDS 的更少^[26],MFS 患者的 CeAD 偶可在近端主动脉壁内血肿向头臂干扩展时发生。家族型 CeAD 非常罕见,通常不是已知遗传性结缔组织病的表现,家系分析不能确定显著的联系峰值。虽然 CeAD 多为散发病例,但不能排除某些患者患不完全外显率的孟德尔遗传病的可能性,皮肤结缔组织病可见于 CeAD 患者的健康亲属中。通过对 53 名 CeAD 患者的 COL3A1 基因突变和 56 名 TGFBR1 和 TGFBR2 基因突变的系统研究,确定了其中 3 例没有任何临床征象的 vEDS 或 Loey-Dietz 综合征患者的有害突变^[27-28]。

6.2 CeAD 的复杂类型

CeAD 是多因素性疾病,有关 CeAD 与基因变异相关性的研究总共有 18 项研究,多是小样本研究^[29-30],其中有 5 项研究报道和 3 种不同基因与其有相关性:ICAM-1、COL3A1 及 MTHFR,这些研究的效能显著不足,主要因为 CeAD 很低的发病率使研

究难以达到充足的样本量。而且候选基因相关研究不能通过确定的路径明确新基因变异^[31]。作为 BADISP 研究的一部分,有关 CeAD 的大型多中心的基因组相关研究(GWAS)正在进行中^[32]。

6.3 合并其他血管性疾病

尽管 CeAD 发病率低,与其他血管病或神经系统疾病存在有趣的关联^[33]。CeAD 与可逆性颅内血管收缩综合征(reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS)存在比以往认为的更密切的关联^[34]。这种疾病特征是阶段性脑血管收缩,可在 3 个月内缓解,表现为复发的霹雳样头痛、癫痫发作、卒中和非动脉瘤性蛛网膜下腔出血。近期一个研究共有 173 例 RCVS 患者和 285 例 CeAD 患者,有 20 例患者合并存在这两种疾病。伴有 RCVS 的 CeAD 患者大多为女性(90%),而不伴有 RCVS 的病例更多为椎动脉壁内血肿(83%比 30%~40%)^[35],伴 RCVS 的 CeAD 患者中更多有偏头痛病史,大多为无先兆型。RCVS 的发病机制不清,很难找到其表型与 CeAD 重叠的原因。脑血管张力调节的短暂性障碍与交感过度兴奋可能有关^[36],RCVS 可能通过增加颅内血管多发狭窄上游压力引发壁内血肿,或者通过改变血管壁的滋养血管导致壁内血肿。反之,CeAD 可能通过释放血管活性底物引发 RCVS。

肌纤维发育不良(fibromuscular dysplasia, FMD)是一种非动脉粥样硬化性、非炎性血管病,首先累及肾动脉、颅外颈动脉和椎动脉,其他血管床也会受累^[37-38],它有几种组织亚型,最常见的是中膜纤维增生,内膜变薄,含有胶原的中膜隆起变厚^[39],绝大多数患者为女性,确诊时平均年龄约 52 岁,合并高血压病比例较高^[40]。该病常被认为少见,肾性 FMD 在肾脏捐献者中报道发病率为 4%。一项大型登记研究中有 447 例 FMD 患者,18.3% 的患者有动脉壁内血肿,最多见的壁内血肿部位是颈动脉,其次是肾动脉和椎动脉。多发壁内血肿病例较大型 CeAD 研究例数更多。CeAD 登记研究中 FMD 的发病率各不相同,从近来大型多中心研究的 5.6%,到以往单中心研究的 16.5% 不等^[41]。有些研究采用了数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)作为诊断手段,由于 DSA 更多被非侵入性检查方式如磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)或 CT 血管造影(CT angiography, CTA)所取代,但这些非侵入性检查方法尤其是 MRA 对诊断 FMD 敏感性较差。FMD 的病因不清,

可能与吸烟、高血压及遗传性易患因素有关^[42]。CeAD 与 FMD 之间相关的机制不清,FMD 可导致动脉壁薄弱而增加 CeAD 患病风险,两者共同的危险因素包括遗传性易患因素也会导致表型重叠。

7 结 论

近年来通过对大型队列研究进行分析,提高了我们对 CeAD 的病理生理学和危险因素的了解,但是对这种疾病分子生物学上的发病机制仍了解甚少,现行的基因组研究工程有望提出新的发病机制。对 CeAD 与其它血管性、神经性疾病表型重叠的深入分析,评价这些疾病在遗传学方面的重叠,可能对揭示 CeAD 的病理生理机制具有重要意义。阐明 CeAD 的发病机制是改善该病治疗和预防的关键。

[参考文献]

- [1] Debette S, Grond-Ginsbach C, Bodenant M, et al. Differential features of carotid and vertebral artery dissections; the CADISP study [J]. *Neurology*, 2011, 77: 1 174-181.
- [2] Metso AJ, Metso TM, Debette S, et al. Gender and cervical artery dissection[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 594-602.
- [3] Arnold M, Fischer U, Bousser MG. Treatment issues in spontaneous cervicocephalic artery dissections [J]. *Int J Stroke*, 2011, 6: 213-218.
- [4] Qureshi AI, Chaudhry SA, Hassan AE, et al. Thrombolytic treatment of patients with acute ischemic stroke related to underlying arterial dissection in the United States[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68: 1 536-542.
- [5] Engelter ST, Dallongeville J, Kloss M, et al. Thrombolysis in cervical artery dissection: data from the Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP) database[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 1 199-206.
- [6] Arauz A, Ruiz A, Pacheco G, et al. Aspirin versus anticoagulation in intra- and extracranial vertebral artery dissection[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20: 167-172.
- [7] Baracchini C, Tonello S, Vitaliani R, et al. Vasomotion in multiple spontaneous cervical artery dissections [J]. *Stroke*, 2008, 39: 1 148-151.
- [8] Volker W, Dittrich R, Grewe S, et al. The outer arterial wall layers are primarily affected in spontaneous cervical artery dissection[J]. *Neurology*, 2011, 76: 1 463-471.
- [9] Grond-Ginsbach C, Debette S. The association of connective tissue disorders with cervical artery dissections[J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9: 210-214.
- [10] Rodrigues VJ, Elsayed S, Loeys BL, et al. Neuroradiologic manifestations of Loeys-Dietz syndrome type 1 [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30: 1 614-619.
- [11] Dittrich R, Rohsbach D, Heidbreder A, et al. Mild mechanical

- traumas are possible risk factors for cervical artery dissection[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23: 275-281.
- [12] Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM, et al. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events [J]. *Neurology*, 2013, 80: 1 950-957.
- [13] Genius J, Dong-Si T, Grau AP, et al. Postacute C-reactive protein levels are elevated in cervical artery dissection[J]. *Stroke*, 2005, 36: 42-44.
- [14] Grond-Ginsbach C, Giossi A, Aksay SS, et al. Elevated peripheral leukocyte counts in acute cervical artery dissection[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20: 1 405-410.
- [15] Naggara O, Touze E, Marsico R, et al. High-resolution MR imaging of periarterial edema associated with biological inflammation in spontaneous carotid dissection[J]. *Eur Radiol*, 2009, 19: 2 255-260.
- [16] Arnold M, Pannier B, Chabriat H, et al. Vascular risk factors and morphometric data in cervical artery dissection: a case-control study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80: 232-234.
- [17] Golledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection[J]. *Lancet*, 2008, 372: 55-66.
- [18] Shantikumar S, Ajan R, Porter KE, Scott DJ. Diabetes and the abdominal aortic aneurysm[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010, 39: 200-207.
- [19] Kloss M, Metso A, Pezzini A, et al. Towards understanding seasonal variability in cervical artery dissection (CeAD)[J]. *J Neurol*, 2012, 259: 1 662-667.
- [20] Rist PM, Diener HC, Kurth T, et al. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cephalalgia*, 2011, 31: 886-896.
- [21] Metso TM, Tatlisumak T, Debette S, et al. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients [J]. *Neurology*, 2012, 78: 1 221-228.
- [22] Kurth T, Mohamed S, Maillard P, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of VascularAgeing-MRI study [J]. *BMJ*, 2011, 342: 7 357.
- [23] Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine[J]. *Neurology*, 2008, 70: 1 510-517.
- [24] Martin JJ, Haussler I, Lyrer P, et al. Familial cervical artery dissections: clinical, morphologic, and genetic studies[J]. *Stroke*, 2006, 37: 2 924-929.
- [25] Ong KT, Perdu J, De Backer J, et al. Effect of celi-prolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial [J]. *Lancet*, 2010, 376: 1 476-484.
- [26] Debette S, Markus HS. The genetics of cervical artery dissection: a systematic review[J]. *Stroke*, 2009, 40: 459-466.
- [27] von Pein F, Valkkila M, Schwarz R, et al. Analysis of the COL3A1 gene in patients with spontaneous cervical artery dissections[J]. *J Neurol*, 2002, 249: 862-866.
- [28] Pezzini A, Drera B, Del Zotto E, et al. Mutations in TGFBR2 gene cause spontaneous cervical artery dissection [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: 1 372-374.
- [29] Buss A, Pech K, Roelver S, et al. Functional polymorphisms in matrix metalloproteinases-1, -3, -9 and -12 in relation to cervical artery dissection[J]. *BMC Neurol*, 2009, 9: 40.
- [30] Jara-Prado A, Alonso ME, et al. MTHFR C677T, FII G20210A, FV Leiden G1691A, NOS3 intron 4 VNTR, and APOE epsilon4 gene polymorphisms are not associated with spontaneous cervical artery dissection[J]. *Int J Stroke*, 2010, 5: 80-85.
- [31] Zondervan KT, Cardon LR. Designing candidate gene and genome-wide case-control association studies[J]. *Nat Protoc*, 2007, 2: 2 492-501.
- [32] Traylor M, Farrall M, Holliday EG, et al. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE Collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 951-962.
- [33] Southerland AM, Meschia JF, Worrall BB. Shared associations of nonatherosclerotic, large vessel, cerebrovascular arteriopathies: considering intracranial aneurysms, cervical artery dissection, moyamoya disease and fibromuscular dysplasia[J]. *Curr Opin Neurol*, 2013, 26: 13-28.
- [34] Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 906-917.
- [35] Mawet J, Boukobza M, Franc J, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients [J]. *Neurology*, 2013, 81: 821-824.
- [36] Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 34-44.
- [37] Touze E, Oppenheim C, Trystram D, et al. Fibromuscular dysplasia of cervical and intracranial arteries[J]. *Int J Stroke*, 2010, 5: 296-305.
- [38] Persu A, Touze E, Mousseaux E, et al. Diagnosis and management of fibromuscular dysplasia: an expert consensus [J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42: 338-347.
- [39] Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia[J]. *J Vasc Surg*, 2011, 53: 826-836.
- [40] Olin JW, Froehlich J, Gu X, et al. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients[J]. *Circulation*, 2012, 125: 3 182-190.
- [41] de Bray JM, Marc G, Pautot V, et al. Fibromuscular dysplasia may herald symptomatic recurrence of cervical artery dissection [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23: 448-452.
- [42] Perdu J, Boutouyrie P, Bourgain C, et al. Inheritance of arterial lesions in renal fibromuscular dysplasia [J]. *J Hum Hypertens*, 2007, 21: 393-400.