

## 烟雾病合并冠状动脉狭窄的临床及影像学特征

袁正洲<sup>1</sup>, 李经伦<sup>1</sup>, 冯健<sup>2</sup>, 邓雪琰<sup>3</sup>, 胡鑫<sup>3</sup>, 周杰<sup>4</sup>, 黎彦博<sup>4</sup>, 李作孝<sup>1</sup>

(西南医科大学附属医院 1.神经内科, 2.心血管内科, 3.放射科, 四川省泸州市 646000;

4.四川大学华西医院神经内科, 四川省成都市 610041)

[关键词] 烟雾病; 冠状动脉狭窄; 脑梗死; 数字减影血管造影; CT 血管成像

[摘要] 目的 探讨烟雾病合并冠状动脉狭窄的临床及影像学特点。方法 对 8 例烟雾病合并冠状动脉狭窄患者的临床表现、影像学特点及预后进行分析。结果 8 例烟雾病患者均急性起病, 其中脑梗死 6 例, 脑出血 2 例, 3 例行冠状动脉支架植入术。8 例均好转出院, 随访 3 个月, 1 例患者因再发脑出血而死亡, 其余患者存在不同程度后遗症。结论 烟雾病合并冠状动脉狭窄极为罕见, 烟雾病血管病变可能不仅仅累及脑血管。

[中图分类号] R743.33

[文献标识码] A

### Clinical and imaging characteristics of moyamoya disease complicated with coronary artery stenosis

YUAN Zheng-Zhou<sup>1</sup>, LI Jing-Lun<sup>1</sup>, FENG Jian<sup>2</sup>, DENG Xue-Yan<sup>3</sup>, HU Xin<sup>3</sup>, ZHOU Jie<sup>4</sup>, LI Yan-Bo<sup>4</sup>, LI Zuo-Xiao<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, 2. Department of Cardiovascular Medicine, 3. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 4. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[KEY WORDS] Moyamoya disease; Coronary artery stenosis; Cerebral infarction; Digital subtraction angiography; Computed tomography angiography

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the clinical and imaging characteristics of moyamoya disease complicated with coronary artery stenosis. **Methods** The clinical manifestations, imaging characteristics and prognosis of 8 patients with moyamoya disease complicated with coronary artery stenosis were analyzed. **Results** 8 cases of moyamoya disease were acute onset, including 6 cases of cerebral infarction and 2 cases of cerebral hemorrhage. Among them, 3 cases underwent coronary artery stent implantation. 8 cases were improved and discharged, and followed up for a period of 3 months, 1 case died of recurrent cerebral hemorrhage, and the other patients had different degrees of sequelae. **Conclusion** Moyamoya disease combined with coronary artery stenosis is extremely rare, and vascular lesions of moyamoya disease may not only involve the cerebral vessels.

烟雾病(moyamoya disease, MMD)是以脑血管造影发现双侧颈内动脉虹吸部及大脑前、中动脉起始部狭窄或者闭塞, 颅底软脑膜、穿通动脉等小血管代偿增生形成脑底异常血管网为特征的一种慢性脑血管闭塞性疾病。该病好发于东亚国家, 日本、韩国统计数据显示其患病率分别为 3/10 万<sup>[1]</sup>、16/10 万<sup>[2]</sup>。传统观念认为烟雾病累及颅内血管, 但尸检发现其颅外血管同样存在不同程度的血管内皮增生<sup>[3]</sup>。约 8% 的烟雾病患者存在肾动脉狭窄<sup>[4]</sup>, 也有研究表明全身血管都参与了烟雾病可逆

性的某些基因遗传表现<sup>[5]</sup>。迄今为止, 国内尚未有烟雾病合并冠状动脉狭窄患者的文献报告, 国外也仅有少数个案报告。我们团队对近年收治的 8 例烟雾病合并冠状动脉狭窄患者的临床表现、影像学特征及临床结局进行了回顾性分析。

### 1 资料和方法

#### 1.1 病例纳入标准和排除标准

收集西南医科大学附属医院(原泸州医学院附

[收稿日期] 2016-09-13

[修回日期] 2016-12-19

[作者简介] 袁正洲, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为脑血管病及神经介入, E-mail 为 bibiyou@163.com。通讯作者李作孝, 硕士, 教授, 研究方向为脑血管病及神经免疫, E-mail 为 lzx3235@sina.com。

属医院)神经内科自2011年6月至2016年4月入院的烟雾病患者。纳入标准:(1) Willis环附近大动脉:颈内动脉终末段和(或)大脑前动脉起始段和(或)大脑中动脉起始段严重狭窄或闭塞;(2)数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)或CT血管成像(computed tomography angiography, CTA)检查发现动脉期 Willis环附近闭塞的动脉周围存在异常的血管网形成;(3)上述病变存在于双侧颅内大血管;(4) CTA或DSA检查发现患者冠状动脉狭窄率高于50%。排除标准:(1)动脉粥样硬化所致双侧颅内动脉狭窄或闭塞;(2)自身免疫性疾病;(3)放射性脑病;(4)脑膜炎。

### 1.2 研究方法

统计符合纳入标准及排除标准患者(共8例,病例序列号依次为1~8)的一般资料、临床表现、影像学特征及临床结局并随访至少3个月,结合国外文献总

结烟雾病合并冠状动脉狭窄患者的可能发病机制。

### 1.3 治疗方法

所有缺血性卒中患者入院后均依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》进行规范化的抗血小板聚集、稳定斑块等治疗,监控血压、血糖、血脂。2例出血性卒中中进行血压监控、抗氧自由基、营养神经及脱水等治疗。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

本研究共纳入8例患者,其中男性3例,女性5例。年龄23~58岁,平均年龄40.9岁。其中高血压病患者2例,高脂血症患者2例,糖尿病患者1例,吸烟患者3例。5例患者有既往脑卒中病史。所有患者皆为急性起病,存在不同程度肢体瘫痪(表1)。

表1. 8例烟雾病合并冠状动脉狭窄患者的临床资料

Table 1. Clinical data of 8 patients with moyamoya disease complicated with coronary artery stenosis

项目	1	2	3	4	5	6	7	8
性别	男	女	女	男	女	男	女	女
年龄(岁)	38	52	32	44	41	58	23	39
糖尿病	否	否	否	否	否	是	否	否
高脂血症	否	是	否	否	否	否	否	是
高血压	否	是	否	否	否	是	否	否
吸烟	否	否	否	是	是	是	否	否
既往脑卒中	否	是	否	是	是	是	否	是
卒中类型	梗死	梗死	梗死	梗死	出血	梗死	梗死	出血
部位	左侧颞叶	右侧额叶	右侧基底节	左侧额叶	右侧顶叶	双侧颞叶	左侧额叶	左侧顶叶
冠状动脉支架	是	否	是	否	否	是	否	否
入院NIHSS(分)	9	7	5	13	9	15	10	5
出院NIHSS(分)	3	3	2	7	4	7	4	2
3个月mRS(分)	1	1	1	3	6	4	2	1

NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表(NIH Stroke Scale);mRS:改良 Rankin 评分量表(Modified Rankin Scale)。

### 2.2 辅助检查结果

所有患者在发病24h之内行头颅CT检查,6例脑梗死患者在发病3天内行头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查。发病1周内完善头颈部CTA或DSA检查。冠状动脉亦由CTA或DSA进行评估。3例患者入住神经内科前发生过急性冠状动脉综合征,进行冠状动脉造影确认存在冠状动脉狭窄,狭窄率高于50%,并予以植入支架。其余5例患者在入住神经内科期间进行冠状动脉评估,尽管冠状动脉狭窄超过50%,但暂未植入支架。3例患者心电图提示ST段改变。心电

图及心脏超声未提示心房纤颤、附壁血栓、瓣膜狭窄。血常规、肾功能及凝血功能亦未见明显异常。2例患者发现高血压病,2例有高脂血症,1例患有糖尿病。

序列号为1患者的血管造影结果见图1。

### 2.3 预后

所有患者出院时较入院病情有所好转,出院时NIHSS评分平均下降5分。随访3个月,1例患者因再次发生脑出血死亡,其余患者存在不同程度后遗症,但绝大多数患者能够独立生活(mRS评分小于或等于2分)。

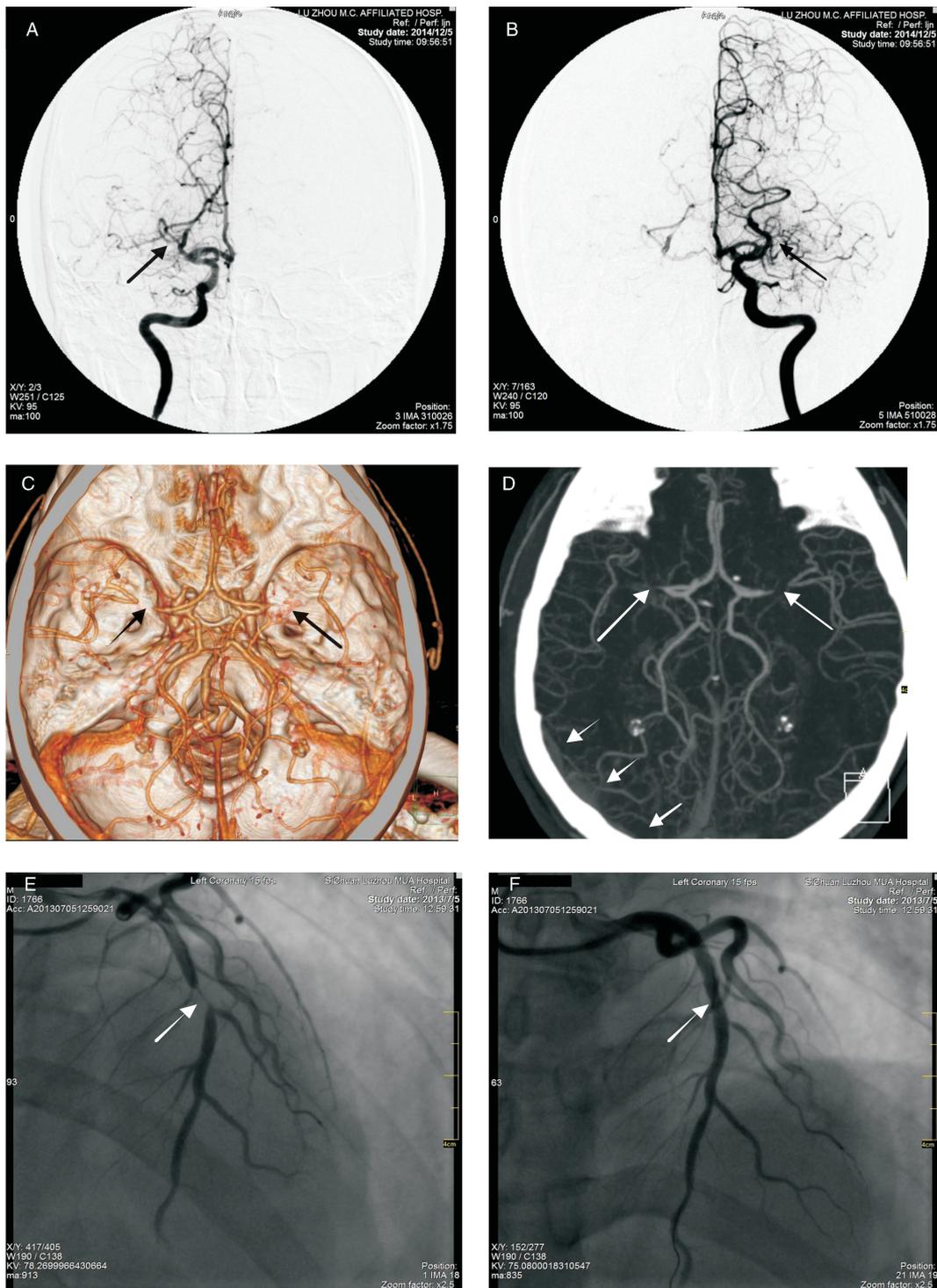


图 1. 序列号为 1 患者血管造影图 A 为右侧颈内动脉, DSA 发现右侧大脑中动脉 M1 段闭塞, 闭塞残端周围大量细小新生血管生成(箭头所示); B 为左侧颈内动脉, DSA 发现左侧大脑中动脉 M1 段闭塞, 周围大量细小新生血管生成(箭头所示); C 为 CTA 三维重建, 可见患者双侧大脑中动脉 M1 段闭塞(箭头所示); D 为 CTA 最大密度投影像, 可见患者双侧大脑中动脉 M1 段闭塞, 未见钙化影(2 个长箭头所示); 右侧大脑后动脉通过软脑膜枝向左侧大脑中动脉代偿供血(3 个短箭头所示); E 为冠状动脉造影, 发现右冠状动脉前降支重度狭窄(箭头所示); F 为植入冠状动脉支架后, 狭窄解除(箭头所示)。

Figure 1. Angiography of patient with serial number 1

### 3 讨论

最近的一次国家卫生部开展的全国死因调查

显示: 脑血管疾病占总死亡的 22.45%, 跃升为居民第一位疾病致死原因, 成为我国居民疾病导致死亡的第一大杀手<sup>[6]</sup>。全国现每年新发约 250 万脑卒中

患者,其中约 80%为脑梗死,其余大部分为脑出血。国际上经典的脑梗死 TOAST<sup>[7]</sup> (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) 分型将其发病原因分为以下 5 种类型:动脉粥样硬化型、心源型、小血管事件型、其他类型、原因不明型,其中以动脉粥样硬化所致的脑梗死最为常见。本研究中的 8 例中 6 例 (75%) 为脑梗死,且属于其他类型脑梗死。与其他研究<sup>[8]</sup> 相比较,本研究烟雾病所致脑梗死与脑出血的比例基本一致。本研究患者的预后除 1 例患者再出血死亡外,其余患者 3 个月随访结局总体较好。

既往国际上烟雾病诊断标准是依据 1997 年日本国立卫生署在 1969 年铃木的诊断标准基础上修订的烟雾病诊断标准<sup>[9]</sup>,国内学者也认同该标准<sup>[10]</sup>。最近几年随着 MRI 技术的发展,国际上对烟雾病定义有了一些新的变化,但其核心诊断仍依赖于血管造影<sup>[11]</sup>。冠状动脉狭窄的诊断主要依据选择性冠状动脉 DSA 检查和 CT 冠状动脉成像检查。既往文献报道表明冠心病合并烟雾病患者多数来自东亚国家。在国际上已发表的烟雾病合并冠状动脉狭窄的 7 篇文献中<sup>[3-4,12-16]</sup>,5 篇来自日本,2 篇来自韩国;仅 1 篇为研究性论著<sup>[3]</sup>,其余 6 篇为个案报告。其中 1985 年日本学者 Furuta 等<sup>[15]</sup> 最早报道了烟雾病合并冠心病的个案。韩国学者 Nam 等<sup>[3]</sup> 所在的临床中心在 10 余年中诊断了 400 余例烟雾病,其中有 4.6% 的患者伴有症状性冠状动脉狭窄。国内尚未见烟雾病合并冠心病的个案报告,更无临床研究。本研究报告的 8 例烟雾病合并冠状动脉狭窄患者中,3 例患者存在心绞痛等冠状动脉狭窄的症状,植入了冠状动脉支架;其余 5 例患者尽管存在超过 50% 的冠状动脉狭窄,但由于没有冠状动脉综合征临床症状,未植入支架。

有研究发现烟雾病患者存在系统性的致病因素导致全身血管内膜增厚。在对烟雾病的颈内动脉的组织病理学研究发现:血管内膜增厚、纤维细胞增殖的平滑肌细胞导致了动脉闭塞<sup>[8,16]</sup>。而平滑肌增殖是冠心病动脉粥样硬化机制的一部分,这与烟雾病的组织病理学改变相似。有报道指出,几个基因突变可引起烟雾病和冠状动脉狭窄<sup>[5]</sup>。Nam 等<sup>[3]</sup> 的病例报道描述了烟雾病合并冠心病患者存在冠状动脉的动脉粥样硬化负荷,一半的患者同时存在除了冠状动脉病变以外的异质性病变,其研究提示 23.8% 的冠心病合并烟雾病患者被诊断为心绞痛,与一般冠心病患者相比这一比例较高,但是没有任何证据支持心绞痛患者易患烟雾病。本研究的 8 例患者中,除 3 例 (37.5%) 存在心绞痛予以冠

状动脉支架植入外,其余患者无心绞痛症状。与 Nam 等的研究相比较,本组心绞痛发病率较高,可能是由于本研究样本量较小的缘故。

关于烟雾病合并冠状动脉狭窄的文献,国内尚未见相关研究发表。国际上有 7 篇相关个案报道<sup>[3-4,12-16]</sup>,指出烟雾病不仅累及颅内血管,颅外血管也有波及,但具体机制不明确;这些报道大部分出自东亚的韩国及日本。有学者指出颅内外血管受累存在共同的病理学机制,提出其可能机制为:烟雾病的内皮细胞变薄而平滑肌细胞增殖导致了血管狭窄甚至闭塞,而平滑肌细胞增殖是冠状动脉粥样硬化的一个重要机制,这与烟雾病的发病机制有类似之处<sup>[3]</sup>;由脑血管平滑肌细胞增殖而导致的脑卒中事件已有证据支持<sup>[17]</sup>。

目前由于烟雾病合并冠状动脉狭窄的病例报告很少,其治疗的经验较少,其治疗暂无随机对照试验研究,故其治疗暂缺循证学指南。目前仍是单独针对烟雾病及冠状动脉狭窄进行治疗。其中,烟雾病的治疗方案主要有外科血管重建术及介入治疗。脑血管重建术的主要机制是增加使用外部的颈动脉系统,通过直接旁路或软脑膜贴敷增加颅内血流量<sup>[16]</sup>,这可以提高静息脑血流量以及脑血管的储备能力;手术的主要目的是增加颅内血流量,使用外部的颈动脉系统通过直接旁路或软脑膜贴敷,这种手术方式是对颈内动脉慢性进行性狭窄的补偿,是防止进展性烟雾病所致缺血性卒中的有效治疗方式<sup>[18]</sup>。最近血管内治疗还推出了通过栓塞破裂动脉瘤的侧支血管及使用血管成形术治疗烟雾病所致的脑出血,部分手术还予以了覆膜支架植入<sup>[9]</sup>。冠状动脉狭窄支架术后,在良好的药物控制及生活方式干预下预后较好,而烟雾病即使做了颅内外动脉搭桥术,仍有一定的再梗死或者再出血率。烟雾病合并冠状动脉狭窄患者的预后,暂无长期随访的研究报告,故其预后尚难以预测。

烟雾病合并冠状动脉狭窄国内尚无报告,国外文献的报道绝大部分也为个案报道。我们报道了国内第一宗也是目前为止国内最大一宗烟雾病合并冠状动脉狭窄患者的临床资料。关于烟雾病与冠心病之间的关联目前没有充足的证据,这使得它很难进行前瞻性对照研究。虽然烟雾病没有冠心病的发病高危因素,但它可以导致冠状动脉狭窄的原因可能是由于血管内皮细胞增殖所致<sup>[3]</sup>。这提示对烟雾病患者常规进行冠状动脉筛查似乎是必要的<sup>[3-4,12,14-15]</sup>。同时也提醒临床工作者:烟雾病患者的血管病变不仅仅局限于 Willis 环附近血管,颅

外血管的受累也并非罕见。这需要我们在临床中加大心脑血管病的血管评估力度,对其进行更深入细致的研究,探讨出这两种疾病同时发生的可能机制,研发脑心同治的靶向药物,降低其致死致残率。

#### [参考文献]

- [1] Mugikura S, Fujimura M, Takahashi S. Implications of off-label use of acetazolamide in the management of moyamoya disease in Japan[J]. *Radiology*, 2016, 279(2): 652-653.
- [2] Kim T, Lee H, Bang JS, et al. Epidemiology of moyamoya disease in Korea; based on National Health Insurance Service Data [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015, 57(6): 390-395.
- [3] Nam TM, Jo KI, Yeon JY, et al. Coronary heart disease in moyamoya disease; are they concomitant or coincidence? [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(4): 470-474.
- [4] Akasaki T, Kagiya S, Omae T, et al. Asymptomatic moyamoya disease associated with coronary and renal artery stenoses--a case report [J]. *Jpn Circ J*, 1998, 62(2): 136-138.
- [5] Guo DC, Papke CL, Tran-Fadulu V, et al. Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and moyamoya disease, along with thoracic aortic disease[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(5): 617-627.
- [6] 卫生部新闻办公室. 第三次全国死因调查主要情况[J]. *中国肿瘤*, 2008, 17(5): 344-345.
- [7] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke; Definitions for use in a multicenter clinical trial--TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.
- [8] Hishikawa T, Sugi K, Date I. Moyamoya disease: A review of clinical research[J]. *Acta Med Okayama*, 2016, 70(4): 229-236.
- [9] Fukui M. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease)--Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1997, 99(2): 238-240.
- [10] 高山. 烟雾病诊断标准[J]. *中国卒中杂志*, 2008, 3(7): 500-501.
- [11] Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis. 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.
- [12] Lee JH, Youn TJ, Yoon YE, et al. Coronary artery stenosis in moyamoya disease: tissue characterization by 256-slice multi-detector CT and virtual histology [J]. *Circulation*, 2013, 127(20): 2063-2065.
- [13] Reardon L, Maree AO, de Moor M. Moyamoya disease with peripheral pulmonary artery stenoses and coronary artery fistulae [J]. *Case Rep Med*, 2009, 84(13): 904-906.
- [14] Komiyama M, Nishikawa M, Yasui T, et al. Moyamoya disease and coronary artery disease--case report [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2001, 41(1): 37-41.
- [15] Furuta K, Homma T, Yoshioka J, et al. A case of moyamoya disease associated with stenosis of the right coronary artery, sick sinus syndrome and hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Kokyu To Junkan*, 1985, 33(11): 1401-406.
- [16] Ishiwata T, Tanabe N, Shigeta A, et al. Moyamoya disease and artery tortuosity as rare phenotypes in a patient with an elastin mutation [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(7): 1924-927.
- [17] 袁正洲, 周燕莉, 李经伦, 等. 增殖性脑血管病致脑梗死一例报道并文献复习 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(32): 3995-998.
- [18] Yu J, Shi L, Guo Y, et al. Progress on complications of direct bypass for moyamoya disease [J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(8): 578-587.

(此文编辑 曾学清)