

儿童烟雾病的临床及影像诊断技术进展

周茂彬^{1,2,3,4}, 郭艺^{1,2,3,4*}

¹重庆医科大学附属儿童医院神经内科, 重庆

²国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆

³儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

⁴儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年3月23日; 录用日期: 2024年4月16日; 发布日期: 2024年4月23日

摘要

烟雾病是颈内动脉及其分支进行性狭窄导致脑血流灌注降低及中风风险增加的一种进展性脑血管疾病。儿童烟雾病以脑缺血最为常见, 也可见颅内出血、癫痫发作、认知障碍及高血压表现。TCD、CT及MRI检查可为儿童烟雾病的早期诊断提供线索, DSA、MRI/MRA作为确诊手段各有所长。对儿童脑血流动力学状态进行定量评估, 可指导治疗及随访。

关键词

儿童, 烟雾病, 颈内动脉狭窄, 脑缺血, 影像学

Advances in Clinical Manifestation and Imaging Diagnostic Techniques of Pediatrics Moyamoya Disease

Maobin Zhou^{1,2,3,4}, Yi Guo^{1,2,3,4*}

¹Department of Neurology, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

²National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing

³Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing

⁴Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Mar. 23rd, 2024; accepted: Apr. 16th, 2024; published: Apr. 23rd, 2024

*通讯作者。

文章引用: 周茂彬, 郭艺. 儿童烟雾病的临床及影像诊断技术进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1564-1572.
DOI: 10.12677/acm.2024.1441192

Abstract

Moyamoya disease is a progressive cerebrovascular disease in which progressive stenosis of the internal carotid artery and its branches leads to decreased cerebral blood perfusion and increased risk of stroke. Moyamoya disease in children is most common with cerebral ischemia, and intracranial hemorrhage, seizures, cognitive impairment, and hypertension are also seen. TCD, CT and MRI can provide clues for the early diagnosis of moyamoya disease in children, and DSA and MRI/MRA have their own advantages as diagnostic methods. Quantitative assessment of the child's cerebral hemodynamic status can guide treatment and follow-up.

Keywords

Pediatrics, Moyamoya Disease, Internal Carotid Artery Stenosis, Cerebral Ischemia, Imaging

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

烟雾病(Moyamoya disease, MMD)是一种病因不明的慢性脑血管疾病,以颈内动脉末端及其近端分支进行性狭窄或闭塞并伴有侧支血管发育为特征,主要累及大脑前循环,少数可累及后循环。最先由日本学者报道,因其代偿性扩张的颅底异常血管网,在脑血管造影图像上形似“烟雾”(日语是 moyamoya),故称“烟雾病”[1]。该病已成为儿童和成人脑卒中的重要病因,在东亚国家的发病率最高,约为欧美国家的4~10倍[2][3]。烟雾病发病年龄呈双峰分布,分别为6~15岁及36~40岁高发[3]。相比于韩国和日本以女性患者居多,中国烟雾病患者无明显的性别差异[4][5][6]。

儿童烟雾病临床表现多样,以脑缺血表现最为常见,还可见自发性颅内出血及癫痫发作[5][6]。近年来,对该病患者合并的认知损害及高血压表现的认识也逐渐深入。临床表现提供诊断线索,确诊则主要依靠影像学检查,其中,脑血管造影更被认为是诊断该病的“金标准”[7]。为进一步提高对儿童烟雾病的认识,本文就儿童烟雾病的临床表现及影像诊断技术应用的相关研究进展进行综述。

2. 儿童烟雾病的临床表现

根据主要症状不同,儿童烟雾病可分为三型:(1)缺血型:包括短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attack, TIA)及脑梗死;(2)出血型:以自发性颅内出血为主常合并动脉瘤;(3)癫痫型:以癫痫发作为主要表现。此外,儿童烟雾病患者也常常合并认知功能障碍及高血压的表现。

2.1. 脑缺血

反复TIA发作或缺血性脑梗死发生是儿童MMD最常见的表现类型,故有研究者指出,对任何有不明原因的脑缺血症状的儿童患者都应考虑到烟雾病[2]。TIA是儿童MMD最常见的首发表现,发生率为44%~54.8%,其次为缺血性脑梗死,发生率为20.5%~25%[4][5][6][8][9]。具体临床表现包括:急性或交替发作的偏瘫、失语、构音障碍、肢体无力、意识减低等。这主要由颈内动脉及其主要分支狭窄或闭塞后引起的血流动力学改变所致,且因个体受累血管、狭窄进展程度、缺血皮层及对缺血的反应不同,

临床表现各异[10]。在 MMD 早期和中期, 儿童较成人更易建立起良好的颅内侧支循环以提高脑血管储备和对脑缺血的耐受性, 因此儿童 MMD 起病时多症状较轻, 以 TIA 为主[11]。但随着代偿机制逐渐耗竭, 可出现反复 TIA 发作及脑梗死。儿童患者常因无法准确描述 TIA 症状, 从而可能延误诊断, 导致比成人更高的完全中风率[2]。在儿童患者中, 缺血症状常由剧烈哭吵导致的过度换气所诱发, 这可能与动脉血二氧化碳分压的降低使患者颅内本就因慢性缺血而最大程度扩张的正常血管收缩, 从而导致受累动脉供血区的局部灌注进一步降低有关。此外, 手术麻醉、压力、疲劳、感染和脱水也可能引发缺血症状[12]。

2.2. 自发性颅内出血

MMD 出血表现在中国儿童 MMD 患者的发生率为 5.3%~14.0%, 相比于成人患者较少见[3] [9] [13]。此型患儿常见急性起病的头痛、呕吐、偏瘫、意识障碍等。MMD 发生颅内出血的确切机制尚不清楚, 但研究显示出血型 MMD 的颅内动脉瘤形成率高于缺血型[3], 且合并颅内动脉瘤的患儿出血发生率更高, 故推测当局部血流动力学发生改变时, 这些位于 Willis 环上及烟雾血管扩张形成的小动脉瘤破裂可导致出血[14]。而动脉瘤的形成可能与颈内动脉进行性狭窄或闭塞使得因纤维蛋白沉积而变薄、变脆的代偿血管的血流压力增高相关[14] [15]。出血的位置主要是蛛网膜下腔、脑实质、脑室, 以脑室内出血或实质内出血破入脑室最常见, 单纯蛛网膜下腔出血较少[16]。

2.3. 癫痫发作

约 7.1%~30%的儿童 MMD 患者有癫痫发作, 此种类型在儿童中较成人更常见[9] [13] [17]。患者可以癫痫发作为首发及主要症状, 也可继发于脑缺血或出血性卒中。只有不到 4%的癫痫型 MMD 没有脑血管事件发生, 故有学者认为, 癫痫发作可能不是一种 MMD 的特定症状, 而主要是继发于缺血事件, 且烟雾病伴癫痫发作与烟雾病伴中风在临床特征和病程上基本相同[18] [19]。但这可能给临床早期明确诊断带来困难。一方面, 以癫痫发作为首发或主要表现的 MMD 患儿, 在临床上更易漏诊, 需要注意询问是否合并脑血管事件并选择适当的影像学检查进一步证实。另一方面, 在烟雾病患儿中, 短暂性脑缺血发作有时难以与癫痫发作鉴别, 但脑电图过度换气后慢波消失延迟及发作期脑电图有利于鉴别[20]。在对 82 例儿童患者随访 3 年的研究中, 多因素分析显示癫痫发作是 MMD 患儿日常生活能力受损的重要预测因素[13]。起病年龄小也是癫痫型烟雾病儿童预后不良的危险因素之一[18] [21]。

2.4. 认知功能障碍

约 30%的 MMD 儿童可表现出不同程度的认知障碍[22]。其智商可正常或者偏低, 但记忆、处理速度、注意力和执行能力方面可明显低于正常同龄儿, 且双侧病变及有卒中表现者损害更为突出[22] [23] [24]。一项针对 TIA 型 MMD 患儿的认知功能的研究显示, 即使智力正常的患儿也存在选择性认知障碍, 且认知损伤与年龄较小、缺血症状持续时间较长有关[25]。MMD 患者认知障碍的发生多认为与卒中有关, 也有研究认为慢性低灌注也可导致 MMD 患者的认知障碍[26]。

2.5. 高血压

高血压在 MMD 儿童中的发病率约为 5%~8% [27] [28] [29]。高血压表现多出现在神经系统症状之后, 少数患儿也可以高血压为首发症状[28]。患儿可表现为一过性血压升高, 也可随疾病进展出现持续性高血压, 并可有血浆肾素活性升高, 超声或肾动脉造影可发现肾动脉狭窄[27] [30]。肾动脉狭窄是 MMD 患者最常见的脑外血管受累表现, MMD 脑血管造影分期越高, 肾动脉狭窄越常见[29], 故推测 MMD 的高血压可能与肾血管狭窄相关。此外, 在一项针对 40 例合并高血压的 MMD 儿童研究中, 发现 93.8%患者存在 RNF213 p.R4810K 变异[28], 此位点被认为是东亚人群烟雾病的易感基因[31], 该基因变异也与收缩压

升高有较强相关性[32]。由此推测 MMD 患者出现高血压的另一可能原因为遗传因素对血压的影响[33]。

3. 影像学诊断技术的应用

影像学检查是烟雾病最为重要的检查手段, 不同的影像学检查手段可应用于该病诊断的筛查、确诊以及血流动力学评估。

3.1. 初筛

3.1.1. 经颅多普勒超声(Transcranial Doppler, TCD)

TCD 可通过测量颈内动脉及其分支的血流量来评估相应大脑半球的脑血流(Cerebral Blood Flow, CBF), 具有无创、便捷、经济的特点。对于 MMD 患者主要通过 TCD 检查了解急性脑缺血期颅内动脉是否存在狭窄或闭塞[34]。此外, 一项采用 TCD 筛查 MMD 患者直系亲属的研究发现, 家族性病例从筛查前的 7%增加到筛查后的 15%, 且与 MRA 比较, TCD 的敏感性和特异性分别为 96.3%和 92.9%, 故 TCD 检查还可考虑应用于对有 MMD 患者家庭的携带者筛查, 以方便、快捷地发现家族中可能存在的无症状病例[35]。

3.1.2. 计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)

CT 因其方便、快捷、易获得、对出血性病变敏感, 被广泛性应用于烟雾病的初筛诊断。烟雾病患者缺乏特异性头颅 CT 表现, 最容易被发现的是颅内出血征象, 也可提示脑梗死和脑萎缩, 常见的脑梗死表现为双侧多灶低密度影, 以额、顶、颞叶皮层及皮层下显著, 基底节相对少见[36]。值得注意的是, 头颅 CT 对脑缺血早期表现不敏感, 只有不到一半的急性缺血性脑梗死患者能被 CT 发现[37]。此外, 在严重的烟雾病病例中, 头颅 CT 可显示扩张的血管。增强 CT 可部分显示 Willis 环的狭窄闭塞性改变及部分新生的血管网[38]。

3.1.3. 计算机断层扫描血管造影(Computed Tomography Angiography, CTA)

CTA 检查便捷迅速, 在基层较普及, 对识别血管的小狭窄病变有一定优势。它可以显示颈内动脉颅内段, 脑基底动脉环各血管闭塞、狭窄情况, 以及脑底部的异常血管网[39]。但需注意的是, 在血管流速过快的時候, CTA 显示血管闭塞结果会有所失真[38]。成人研究发现其与 DSA 的一致性可达 86.3%, 故已成为成人 MMD 首选的初筛手段, 但对儿童仍需谨慎使用, 以避免高水平的辐射和造影剂暴露[40]。

3.1.4. 核磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)

MRI 是疑似急性缺血性脑梗死患者的首选神经影像检查方法[41]。它在具备了无创性优势的同时能更敏感、精确地发现梗死病变的范围、位置[36]。

在 T2WI 序列上, 儿童烟雾病表现为颈内动脉末端的血管流空影减少、消失。大脑外侧裂、基底节区域附近的脑实质内, 出现多发的血管流空影。其中大脑外侧裂的流空信号可出现在儿童 MMD 早期, 即使在 TIA 患者中也有阳性发现[42]。Cho 等人[43]基于弥散加权成像(Diffusion-weighted image, DWI)的研究显示 MMD 患者具有与年龄特异性的脑梗死模式, 他们发现脑回梗死在儿童期比成人期更为常见。这可能与 MMD 患儿大脑皮层的血流减少更显著, 因此轻微的缺血损伤即可选择性地在这类区域产生严重损害有关。但也有研究[44]显示脑实质缺血性病变的 MR 信号特征一致性较差, 鉴于 MMD 的进展性, 不同患儿间可呈现出多种差异性的 MR 信号特征, 甚至有 11%的患儿常规 MRI 未见明显病变。表现弥散系数(Apparent diffusion coefficient, ADC)的变化可早于脑血管事件或大体结构的改变, 尽管 MRI 上没有明显的脑梗死或可见的白质损害, 但弥散成像可检测到在多个大脑区域的 ADC 值异常升高[45]。这种微结构的变化表明这些儿童处于慢性低度缺血状态。

而在 FLAIR 序列和 T1 加权 MR 图像上, 可观察到儿童 MMD 患者脑表明沿脑沟强化的弥漫线状高信号, 被形象地称为“常春藤征”, 阳性率分别为 81% 及 69% [42]。它的形成可能与软脑膜血管扩大和软脑膜侧支血管缓慢逆行流动有关, 可反映软脑膜侧支循环的血流动力学状态[46]。但近期有研究[47]发现常春藤征的存在与 DSA 上代偿血管的存在可能并无关联。

高分辨率核磁共振(High resolution magnetic resonance imaging, HRMRI)可以直接显示血管壁和管腔, 以评估管腔狭窄和血管壁病理。在 HRMRI 显示下, 无论症状或分期, 烟雾病的特征是颈内动脉远端和大脑中动脉管壁的均匀同心圆强化及大脑中动脉的病理性萎缩[48] [49]。

血氧水平依赖(Blood oxygen level-dependent, BOLD)磁共振成像可用于评估脑血管的反应性和储备, 对烟雾病儿童的缺血风险进行可量化的临床评估, 并预测未来的缺血事件。有研究[50]发现, 在患有烟雾病的儿童中, 可观察到几乎三分之二都有“血管窃血”发生, 并与相应大脑半球缺血事件的风险增加有关。BOLD 磁共振成像有望作为一种无创性的检查手段以及时筛查出需要血管重建的患者。

3.2. 明确诊断

3.2.1. 数字减影血管造影(Digital Subtraction Angiography, DSA)

DSA 对远端血管病变以及动脉狭窄的程度有更好的识别率, 故成为明确烟雾病诊断的“金标准”。DSA 可以清楚地显示椎基底动脉系统、颈外动脉分支、眼动脉的代偿供血, 脑底不规则的密集的烟雾状血管网以及继发的动脉瘤[36]。根据 DSA 结果, Suzuki 等提出了被广泛认可的血管造影演变的 6 个阶段, 称为铃木分期, 分期越高意味着病变程度越重[1]。中国的研究显示, 38.9%~43.6% 的 MMD 患儿诊断时表现为铃木血管造影 III 期, 其次是铃木 II 期为 21.5%~31.3% [5] [9]。DSA 可有效评估烟雾病患者的严重程度, 并为患者血运重建手术提供决定性信息, 但因其有创性, 且有空间分辨率低、血管重叠、需注射大量的碘造影剂及患儿年龄限制等缺点, 在部分儿童患者, 尤其是低龄儿童患者中尚无法实施[51]。

3.2.2. 核磁共振血管成像(Magnetic Resonance Angiography, MRA)

MRA 与 DSA 有较高的诊断一致性, 与 DSA 相比其误诊率在 6%~11% [44]。MRA 提供了一种无创、无对比的血管造影术检查, 而 MRI 为病变评估提供了优越的空间分辨率和软组织对比, 因此 MRI/MRA 检查已被公认为儿童烟雾病的诊断标准[7]。为方便 MRA 对 MMD 血管病变的严重程度做出评估, Hou Kin 等人[52]首先提出了根据颈内动脉和大脑中、前、后动脉闭塞的严重程度及其远端分支的信号变化的 MRA 评分, 评分为 0~10 分, 分为 4 级。Jung 等学者[42]研究发现, 儿童 MMD 起病时症状半球的 MRA 特征在不同发育阶段表现不同。儿童最常见的 MRA 分级为 3 级, 这是 10 岁以下患者中最常见的分级, 而 4 级在青少年中最常见, 青少年的平均 MRA 评分为 5.6 分, 高于其他年龄组。但应注意的是, MMD 患儿颅底血管走向多样, 狭窄程度不一, 致血流状态多样, 信号不均, 可存在 MRA 高估儿童血管狭窄程度的情况[40]。因此, 使用 MRI/MRA 做出烟雾病的诊断只推荐应用于儿童及其他无法配合进行脑血管造影检查的患者, 在评估自发代偿及制定手术方案等方面应慎重[7]。

3.3. 评估脑血流动力学状态

3.3.1. 计算机断层灌注扫描(Computed Tomography Perfusion, CTP)

CTP 普及广泛、扫描便捷快速, 是急性缺血性卒中的常用检查手段, 可定量获得平均通过时间(Mean transit time, MTT)、脑血容量(Cerebral blood volume, CBV)、脑血流量(Cerebral blood flow, CBF)和峰值时间(Time to peak, TTP)等灌注参数, 用于评估血管病变的范围和严重程度, 已被广泛用于 MMD 检查[38]。有研究表明, 烟雾病患儿病理半球表现为 MTT 值、TTP 值、CBV 值升高, CBF 值降低。CTP 用于评估烟雾病患儿脑血流灌注不匹配的情况具有很高的敏感性, 并可以预测严重的血管造影结果[53]。而另一项

对烟雾病患者术前和术后全脑灌注 CT 值进行分析的研究[54]显示, 与术前相比, 手术部位术后 CBF 值显著升高, 而大脑中动脉区术后 MTT 值、TTP 值均显著降低。因此, CTP 也可应用于血运重建术后全脑血流动力学的监测, 但受限于 CT 的缺点, 其在儿童中的应用将逐渐被核磁共振技术替代。

3.3.2. 动脉自旋标记磁共振成像(Arterial Spin Labeling, ASL)

ASL 使用动脉血中内源性水质子的磁性标记直接定量 CBF, 而无需静脉注射造影剂。在儿童烟雾病患者中, ASL 与 CTP 评估 CBF 在定性和定量分析中均有良好的一致性[55]。有研究基于 ASL 的定量 CBF 显示, 在 MMD 儿童中, 血运重建术后大脑中动脉区域的脑血流灌注得到改善。ASL 可定量评价烟雾病血运重建后的血流动力学变化, 且避免了侵入性操作和更多电离辐射, 可以作为临床 MRI 监测的常规辅助手段[56]。Lang 等人[57]回顾性分析仅 ASL 与 ASL + DSA 评估患儿术后新生血管程度的效果, 发现 DSA 上展示良好新生血管的患者, 其视觉 ASL 等级显示脑灌注得到改善。并且, 仅 ASL 组和 ASL + DSA 组之间无明显的术后卒中差异。但 ASL 能否预测术后 DSA 分级, 能否确定二者对患儿术后血运重建效果评价的一致性, 还有待大样本、多中心的进一步研究。

4. 小结

儿童有其独特的病理生理特点, 故儿童 MMD 的临床特点有别于成人, 最常见脑缺血表现, 也可见颅内出血、癫痫发作, 此外还应重视 MMD 患儿的认知功能障碍及高血压表现。TCD、CT、MRI 能对 MMD 的初步诊断提供线索; DSA 与 MRI/MRA 作为诊断“金标准”, 应结合年龄、疾病阶段合理选择; CTP 和 ASL 对血流动力学的定量评估将使 MMD 患者的手术获益增加。而儿童 MMD 的临床特征与影像学表现的关系还有待深入研究。

参考文献

- [1] Suzuki, J, and Takaku, A. (1969) Cerebrovascular “Moyamoya” Disease. Disease Showing Abnormal Net-Like Vessels in Base of Brain. *Archives of Neurology*, **20**, 288-299. <https://doi.org/10.1001/archneur.1969.00480090076012>
- [2] Scott, R.M. and Smith, E.R. (2009) Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, **360**, 1226-1237. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804622>
- [3] Liu, X.J., Zhang, D., Wang, S., et al. (2015) Clinical Features and Long-Term Outcomes of Moyamoya Disease: A Single-Center Experience with 528 Cases in China. *Journal of Neurosurgery*, **122**, 392-399. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS132369>
- [4] Duan, L., Bao, X.Y., Yang, W.Z., et al. (2012) Moyamoya Disease in China: Its Clinical Features and Outcomes. *Stroke*, **43**, 56-60. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.621300>
- [5] Zheng, J., Yu, L.B., Dai, K.F., et al. (2019) Clinical Features, Surgical Treatment, and Long-Term Outcome of a Multicenter Cohort of Pediatric Moyamoya. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00014>
- [6] Bao, X.Y., Duan, L., Yang, W.Z., et al. (2015) Clinical Features, Surgical Treatment, and Long-Term Outcome in Pediatric Patients with Moyamoya Disease in China. *Cerebrovascular Diseases*, **39**, 75-81. <https://doi.org/10.1159/000369524>
- [7] 烟雾病和烟雾综合征诊断与治疗中国专家共识编写组, 国家卫生计生委脑卒中防治专家委员会缺血性卒中外科专业委员会. 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(6): 541-547.
- [8] Zhang, Y., Bao, X.Y., Duan, L., et al. (2018) Encephaloduroarteriosynangiosis for Pediatric Moyamoya Disease: Long-Term Follow-Up of 100 Cases at a Single Center. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, **22**, 173-180. <https://doi.org/10.3171/2018.2.PEDS17591>
- [9] Deng, X., Ge, P., Wang, R., et al. (2021) Risk Factors for Postoperative Ischemic Complications in Pediatric Moyamoya Disease. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 229. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02283-9>
- [10] 邓亚仙, 高宝勤, 张东, 等. 儿童烟雾病的临床及影像学特点[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(12): 899-901.
- [11] Liu, Z.W., Han, C., Wang, H., et al. (2020) Clinical Characteristics and Leptomeningeal Collateral Status in Pediatric

- and Adult Patients with Ischemic Moyamoya Disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **26**, 14-20. <https://doi.org/10.1111/cns.13130>
- [12] Kim, J.S. (2016) Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Journal of Stroke*, **18**, 2-11. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.01627>
- [13] Sato, Y., Kazumata, K., Nakatani, E., *et al.* (2019) Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan. *Stroke*, **50**, 1973-1980. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024689>
- [14] 刘鹏, 尤为, 杨日淼, 等. 儿童烟雾病合并颅内动脉瘤的临床特点和预后[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(12): 1195-1199.
- [15] Achrol, A.S., Guzman, R., Lee, M., *et al.* (2009) Pathophysiology and Genetic Factors in Moyamoya Disease. *Neurosurgical Focus*, **26**, e4. <https://doi.org/10.3171/2009.1.FOCUS08302>
- [16] 鞠海涛, 刘海波, 高乃康, 等. 儿童烟雾病的临床特征[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2010, 9(1): 76-77.
- [17] Lee, S., Rivkin, M.J., Kirton, A., *et al.* (2017) Moyamoya Disease in Children: Results from the International Pediatric Stroke Study. *Journal of Child Neurology*, **32**, 924-929. <https://doi.org/10.1177/0883073817718730>
- [18] Nakase, H., Ohnishi, H., Touho, H., *et al.* (1993) Long-Term Follow-Up Study of "Epileptic Type" Moyamoya Disease in Children. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **33**, 621-624. <https://doi.org/10.2176/nmc.33.621>
- [19] Hoshino, H., Izawa, Y. and Suzuki, N. (2012) Epidemiological Features of Moyamoya Disease in Japan. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **52**, 295-298. <https://doi.org/10.2176/nmc.52.295>
- [20] Kraemer, M., Diehl, R.R., Diesner, F., *et al.* (2012) Differential Diagnosis between Cerebral Ischemia, Focal Seizures and Limb Shaking TIAs in Moyamoya Disease. *British Journal of Neurosurgery*, **26**, 896-898. <https://doi.org/10.3109/02688697.2012.697213>
- [21] Mikami, T., Ochi, S., Houkin, K., *et al.* (2015) Predictive Factors for Epilepsy in Moyamoya Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **24**, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.050>
- [22] Kronenburg, A., Van Den Berg, E., Van Schooneveld, M.M., *et al.* (2018) Cognitive Functions in Children and Adults with Moyamoya Vasculopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke*, **20**, 332-341. <https://doi.org/10.5853/jos.2018.01550>
- [23] Williams, T.S., Westmacott, R., Dlamini, N., *et al.* (2012) Intellectual Ability and Executive Function in Pediatric Moyamoya Vasculopathy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **54**, 30-37. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04144.x>
- [24] Li, J., Liu, X., Zhang, D., *et al.* (2019) Cognitive Performance Profile in Pediatric Moyamoya Disease Patients and Its Relationship with Regional Cerebral Blood Perfusion. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 1308. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01308>
- [25] Hsu, Y.H., Kuo, M.F., Hua, M.S. and Yang, C.C. (2014) Selective Neuropsychological Impairments and Related Clinical Factors in Children with Moyamoya Disease of the Transient Ischemic Attack Type. *Child's Nervous System*, **30**, 441-447. <https://doi.org/10.1007/s00381-013-2271-9>
- [26] Kazumata, K., Tokairin, K., Sugiyama, T., *et al.* (2019) Association of Cognitive Function with Cerebral Blood Flow in Children with Moyamoya Disease. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, **25**, 62-68. <https://doi.org/10.3171/2019.7.PEDS19312>
- [27] Choi, Y., Kang, B.C., Kim, K.J., *et al.* (1997) Renovascular Hypertension in Children with Moyamoya Disease. *The Journal of Pediatrics*, **131**, 258-263. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70163-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70163-X)
- [28] Kim, J.Y. and Cho, H. (2021) Renovascular Hypertension and RNF213 P.R4810K Variant in Korean Children with Moyamoya Disease. *Clinical Nephrology*, **96**, 105-111. <https://doi.org/10.5414/CN110334>
- [29] Baek, J.W., Jo, K.I., Park, J.J., *et al.* (2016) Prevalence and Clinical Implications of Renal Artery Stenosis in Pediatric Moyamoya Disease. *European Journal of Pediatric Neurology*, **20**, 20-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.11.002>
- [30] Togao, O., Mihara, F., Yoshiura, T., *et al.* (2004) Prevalence of Stenoocclusive Lesions in the Renal and Abdominal Arteries in Moyamoya Disease. *American Journal of Roentgenology*, **183**, 119-122. <https://doi.org/10.2214/ajr.183.1.1830119>
- [31] Wang, Y., Yang, L., Wang, X., *et al.* (2021) Meta-Analysis of Genotype and Phenotype Studies to Confirm the Predictive Role of the RNF213 P.R4810K Variant for Moyamoya Disease. *European Journal of Neurology*, **28**, 823-836. <https://doi.org/10.1111/ene.14635>
- [32] Koizumi, A., Kobayashi, H., Liu, W., *et al.* (2013) P.R4810K, A Polymorphism of RNF213, the Susceptibility Gene for Moyamoya Disease, Is Associated with Blood Pressure. *Environmental Health and Preventive Medicine*, **18**, 121-129. <https://doi.org/10.1007/s12199-012-0299-1>
- [33] Lee, J., Kim, S.K., Kang, H.G., *et al.* (2019) High Prevalence of Systemic Hypertension in Pediatric Patients with

- Moyamoya Disease Years after Surgical Treatment. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, **25**, 131-137.
- [34] Mattioni, A., Cenciarelli, S., Eusebi, P., *et al.* (2020) Transcranial Doppler Sonography for Detecting Stenosis or Occlusion of Intracranial Arteries in People with Acute Ischaemic Stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2**, CD010722. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010722.pub2>
- [35] Han, C., Feng, H., Han, Y.Q., *et al.* (2014) Prospective Screening of Family Members with Moyamoya Disease Patients. *PLOS ONE*, **9**, e88765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088765>
- [36] 李洁, 刘睿, 李柱一, 等. 儿童烟雾病的临床表现及神经影像学特征分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(8): 637-640.
- [37] Yock-Corrales, A., Mackay, M.T., Mosley, I., *et al.* (2011) Acute Childhood Arterial Ischemic and Hemorrhagic Stroke in the Emergency Department. *Annals of Emergency Medicine*, **58**, 156-163. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.10.013>
- [38] 高心逸. 烟雾病影像诊断技术与颅内侧支循环评价技术及其新进展[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2019, 25(2): 212-216.
- [39] 孙立军, 郑爱东. 儿童烟雾病临床和影像学特征[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(24): 52, 67.
- [40] 王强, 牛玉军. CTA 与 DSA 评价烟雾病血管狭窄程度的对比研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(2): 128-130.
- [41] Sporns, P.B., Fullerton, H.J., Lee, S., *et al.* (2022) Childhood Stroke. *Nature Reviews Disease Primers*, **8**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00337-x>
- [42] Jung, M.Y., Kim, Y.O., Yoon, W., *et al.* (2015) Characteristics of Brain Magnetic Resonance Images at Symptom Onset in Children with Moyamoya Disease. *Brain and Development*, **37**, 299-306. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.06.008>
- [43] Cho, H.J., Jung, Y.H., Kim, Y.D., *et al.* (2011) The Different Infarct Patterns between Adulthood-Onset and Childhood-Onset Moyamoya Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **82**, 38-40. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.181487>
- [44] Song, P., Qin, J., Lun, H., *et al.* (2017) Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Digital Subtraction Angiography Investigation of Childhood Moyamoya Disease. *Journal of Child Neurology*, **32**, 1027-1034. <https://doi.org/10.1177/0883073817736161>
- [45] Quon, J.L., Kim, L.H., MacEachern, S.J., *et al.* (2020) Early Diffusion Magnetic Resonance Imaging Changes in Normal-Appearing Brain in Pediatric Moyamoya Disease. *Neurosurgery*, **86**, 530-537. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz230>
- [46] Gburek-Augustat, J., Sorge, I. and Merckenschlager, A. (2020) The “Ivy-Sign” in Moyamoya Disease—From MRI Pattern to Diagnosis. *Neuropediatrics*, **51**, 241-244. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708546>
- [47] Kronenburg, A., Bulder, M.M.M., Bokkers, R.P.H., *et al.* (2019) Cerebrovascular Reactivity Measured with ASL Perfusion MRI, Ivy Sign, and Regional Tissue Vascularization in Moyamoya. *World Neurosurgery*, **125**, e639-e650. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.140>
- [48] Yuan, M., Liu, Z.Q., Wang, Z.Q., *et al.* (2015) High-Resolution MR Imaging of the Arterial Wall in Moyamoya Disease. *Neuroscience Letters*, **584**, 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.021>
- [49] Ryoo, S., Cha, J., Kim, S.J., *et al.* (2014) High-Resolution Magnetic Resonance Wall Imaging Findings of Moyamoya Disease. *Stroke*, **45**, 2457-2460. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004761>
- [50] Dlamini, N., Slim, M., Kirkham, F., *et al.* (2020) Predicting Ischemic Risk Using Blood Oxygen Level-Dependent MRI in Children with Moyamoya. *American Journal of Neuroradiology*, **41**, 160-166. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6324>
- [51] 刘希娟, 范国光, 周晓薇. 儿童缺血型烟雾病 14 例临床及影像学特点分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(2): 134-135.
- [52] Vuignier, S., Ito, M., Kurisu, K., *et al.* (2013) Ivy Sign, Misery Perfusion, and Asymptomatic Moyamoya Disease: FLAIR Imaging and ¹⁵O-Gas Positron Emission Tomography. *Acta Neurochirurgica*, **155**, 2097-2104. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1860-4>
- [53] Ravindra, V.M., Kralik, S.F., Griauzde, J., *et al.* (2020) Preoperative Computed Tomography Perfusion in Pediatric Moyamoya Disease: A Single-Institution Experience. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, **25**, 484-491. <https://doi.org/10.3171/2019.10.PEDS19450>
- [54] Zhang, J., Wang, J., Geng, D., *et al.* (2013) Whole-Brain CT Perfusion and CT Angiography Assessment of Moyamoya Disease before and after Surgical Revascularization: Preliminary Study with 256-Slice CT. *PLOS ONE*, **8**, e57595. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057595>

- [55] 刘兴炬, 李嘉熙, 袁菁, 等. 动脉自旋标记技术在儿童烟雾病脑灌注和侧支代偿评估中的应用[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(5): 537-543.
- [56] Quon, J.L., Kim, L.H., Lober, R.M., *et al.* (2019) Arterial Spin-Labeling Cerebral Perfusion Changes after Revascularization Surgery in Pediatric Moyamoya Disease and Syndrome. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, **23**, 486-492. <https://doi.org/10.3171/2018.11.PEDS18498>
- [57] Lang, S.S., Tucker, A.M., Schreiber, C., *et al.* (2022) Arterial Spin Labeling as an Ancillary Assessment to Postoperative Conventional Angiogram in Pediatric Moyamoya Disease. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, **29**, 40-47. <https://doi.org/10.3171/2021.7.PEDS21302>