

烟雾病与IL-1 β 、VEGF、TGF- β 1的相关性研究及临床意义

钟家伟¹, 冯雷^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院神经外科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年7月3日; 录用日期: 2022年7月29日; 发布日期: 2022年8月5日

摘要

烟雾病(Moyamoya Disease)是一种极为少见的进行性脑血管疾病, 是以颈内动脉末端及其主要分支进行性狭窄为主要表现, 日语中的“moyamoya”一词的意思是“一股朦胧的烟雾”, 指的是脑血管造影中侧支血管的特征性外观像一团烟雾。颈内动脉终末的进行性狭窄和闭塞是烟雾病病理的主要特征, 并伴有侧支血管的形成。尽管进行了广泛的研究, 但MMD的发病机制尚不清楚。慢性炎症是各种疾病的病理特征; 炎症反应通过增殖引起内膜血管平滑肌细胞增生和新生血管通过内皮细胞增殖导致管腔狭窄和侧支形成。本文就烟雾病的病理学和IL-1 β 、VEGF、TGF- β 1等细胞因子等作一综述和总结。

关键词

烟雾病, 病理学特征, 脑血管疾病, IL-1 β , VEGF, TGF- β 1

Study on the Correlation between Moyamoya Disease and IL-1 β , VEGF, TGF- β 1 and Clinical Significance

Jiawei Zhong¹, Lei Feng^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical College, Jining Shandong

²Department of Neurosurgery, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: Jul. 3rd, 2022; accepted: Jul. 29th, 2022; published: Aug. 5th, 2022

*通讯作者。

Abstract

Moyamoya disease is an extremely rare progressive cerebrovascular disease that is characterized by progressive stenosis of the terminal internal carotid artery and its major branches. The Japanese word “moyamoya” means “a hazy smoke”, referring to the characteristic appearance of the collateral vessels as a cloud of smoke on cerebral angiography. Progressive stenosis and occlusion of the end of the internal carotid artery are the main features of Moyamoya Disease pathology, along with the formation of collateral vessels. Despite extensive studies, the pathogenesis of MMD is unknown. Chronic inflammation is a pathological feature of various diseases. The inflammatory response causes endothelial vascular smooth muscle cell proliferation through proliferation and neovascularization through endothelial cell proliferation leading to luminal stenosis and collateral branch formation. This article provides a review and summary of the pathology of Moyamoya Disease and cytokines such as IL-1 β , VEGF, and TGF- β 1.

Keywords

Moyamoya Disease, Pathological Features, Cerebrovascular Disease, IL-1 β , VEGF, TGF- β 1

Copyright © 2022 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)是以颈内动脉远端或大脑中动脉近端的慢性、进行性狭窄或闭塞的一组脑血管病。由于通过脑血管造影后异常血管显影形似烟雾,所以两位发现该疾病的日本学者在1967年将其命名为Moyamoya病[1]。该疾病在东亚地区发病率最高,而欧美地区发病率较低[2] [3]。烟雾病常见于5岁和40岁左右的两个年龄分布高峰[4]。由于这种疾病极为罕见,迄今为止,烟雾病从头发展的机制尚未阐明[5]。最近的研究表明,免疫、炎症、遗传等可能是烟雾病的发病机制[6]。也有Cunxin Tan专家提出:烟雾病是主要是在胚胎和出生后时期由动脉发育异常引起的[7]。但已经出现了几个假说。烟雾病患者血清和脑脊液中炎症分子、细胞因子、趋化因子和生长因子水平升高的报道支持了血管生成异常与疾病发病机制有关的假设[8]。近来的研究表明烟雾病的特征是血管生成因子和促炎分子如血管内皮生长因子的表达增加,这可能部分解释了其病理性血管生成和自发性出血等临床表现[3]。血管生成相关因子包括内皮细胞生长因子(Vascular endothelial growth factors, ECFC)和多种细胞因子,如碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)、肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)和转化生长因子 β 1 (Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)等被认为在烟雾病的发生和发展中发挥关键作用[6]。烟雾病患者的脑脊液和血清中均发现血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子 β 1 (TGF β 1)和肝细胞生长因子等血管生成因子表达增加[8]。起初人们觉得炎症和烟雾病之间并没有关系,但是近年来随着研究的进展,越来越多的结果显示炎症因子和烟雾病密切相关以及在烟雾病患者血浆[9]、硬脑膜[10]、脑脊液[11]及颞浅动脉等标本上发现多种细胞因子如白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1), 血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF), 转化生长因子 β 1 (Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1), 粒细胞集落刺激因子(Granulocyte colony-stimulating

factor, G-CSF)等的过度表达。表明部分细胞因子与烟雾病的发生发展之间的关联, 更多的研究发现烟雾病的进展和免疫反应产生炎症造成动脉狭窄有着密不可分的关系。

2. 组织病理学特征

“烟雾病”血管表现为扩张的薄壁动脉, 或新近血栓阻塞, 或壁厚伴或不伴弹性变性或纤维化[12]。鉴于血管受累的特征, MMD 的组织病理学多年来一直引起人们的兴趣。烟雾病的病理特征是闭塞的颈内动脉周围的异常血管网代偿性发展[13]。对烟雾病患者组织病理学研究表明, 主要血管病变是纤维细胞内膜增厚、多层弹性层和少量脂质沉积造成的狭窄或闭塞[14]。Willis 环(大脑动脉环)大血管通常表现为内膜纤维细胞增厚, 血管平滑肌细胞过度增殖, 内弹力层明显弯曲, 中膜变薄, 表现出不规则形状的管腔, 内膜壁增厚或变薄, 与异常血管结构的血管造影外观一致。狭窄变化通常影响颈内动脉(Internal carotid artery, ICA), 并且在疾病进展期间还影响大脑前动脉和大脑中动脉(Anterior cerebral artery, ACA 和 Middle cerebral artery, MCA)的近端分支, 而后循环很少受累, 即使出现受累情况, 也主要是在疾病发展后期。据报道 31 例烟雾病例的动脉阻塞和狭窄部位主要位于 ICA 的末端部分、ACA 和 MCA 的近端部分, 他们认为反复壁内血栓形成造成的狭窄和闭塞是重要的[15]。动脉内微血栓对 MMD 发展的潜在影响一直是争论的焦点[16]。Yamashita 等人在 1970~1979 年间对临床诊断为烟雾病的 22 例患者进行了解剖研究并进行了尸检发现 22 名烟雾病患者中有 16 名存在血栓, 认为这种病理发展主要原因是血栓成分, 例如血小板和血浆成分, 结论认为头颈部微动脉血栓与颅内动脉内膜增厚密切相关[17]。但是 BMasuda 等人发现 6 名烟雾病患者的尸检中有 5 名不存在微血栓, 巨噬细胞和 T 细胞在血管非狭窄区域的浸润, 他们认为微血栓可能是慢性炎症的结果[16]。烟雾病最显著的病理变化是内部弹性层的断裂和中膜平滑肌细胞的破坏和增殖。来自中膜的平滑肌细胞增生内膜, 穿透破裂的弹性内层, 引起管腔狭窄或闭塞[18] [19]。近期 MRI 研究也显示受累血管外径明显变窄, 提示血管发生缩窄变化, 内膜细胞的异常增生导致血管阻塞和血栓形成, 随后的脑缺氧通过形成扩张和弯曲的穿孔动脉诱导侧枝[8]。烟雾病患者受损伤血管的组织病理学表现为纤维组织内膜偏心增厚, 偶有脂质增生平滑肌细胞增生和管腔血栓形成可导致血管阻塞不可见炎性或动脉粥样硬化改变, 但很少见肌层缺失的血管发育不全[20]。最终的组织病理学研究表明, 狭窄或闭塞性病变的特征是内膜纤维细胞增厚[21]。

3. 烟雾病中 IL-1 β 的表达

白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)是由一条多肽链构成的细胞因子, 由活化的单核巨噬细胞产生, 也可由血管平滑肌细胞产生, 属于炎症刺激诱导的细胞因子, 是细胞活性的多功能调节因子[14]。IL-1 通过受到外来抗原或丝裂原刺激后进行合成和分泌, 通过与 IL-1 受体结合后发挥作用。在促进 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞增殖和分化, 增强炎症反应, 组织修复中起了重要作用。主要可以分为 IL-1 α 和 IL-1 β 两种, IL-1 α 和 IL-1 β 序列同源性不高, 所以生物功能学上也存在一定差异, IL-1 α 主要在上皮细胞和内皮细胞和骨髓中表达。IL-1 β 主要由单核细胞和巨噬细胞产生。IL-1 β 主要在炎症损伤中进行表达, 烟雾病患者血浆白细胞介素 1 β (IL-1 β)浓度升高, 可能与平滑肌细胞的动员、迁移和增殖有关, 这有助于动脉闭塞病变的发展[9]。根据 Wenxiu Han 等人发现烟雾病患者血清中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-12 水平升高, 这些证据强烈暗示炎症细胞因子的发生可能有助于烟雾病的发展[22]。Yamamoto 等人对烟雾病患者的平滑肌细胞进行了研究, 当细胞受到白介素 1 β (IL-1 β)刺激时, 烟雾病患者的动脉平滑肌细胞(Smooth muscle cells, SMCs)向培养基中释放的前列腺素 E2 (Prostaglandin E2, PGE2)明显多于对照组 SMCs。对 COX-2 进行检测得到同样的结果, 表明烟雾 SMCs 对炎症刺激的反应是通过激活环氧合酶 2 (Cyclooxygenase-2, COX-2)产生过量的 PGE2, 使血管通透性发生改变, 物质更容易穿过血管, 这些炎症介质为内膜的增生创造了条件, 促

进烟雾病的内膜增厚, 导致血管狭窄及闭塞[23]。也有专家表示当血管受损并产生炎症时, 会产生各种细胞因子和炎症因子会对血管内皮屏障产生破坏作用, 而 SMCs 通过迁移和增殖能帮助血管内皮受损的地方进行迅速的修复[24]。当烟雾病患者受到 IL-1 β 刺激后产生过量的 COX-2 和 PGE₂, 促进烟雾病患者血管内膜增厚, 导致血管狭窄及闭塞, 这可能是烟雾病产生病理变化的主要原因。

4. 烟雾病中 VEGF 的表达

血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种同源二聚体糖蛋白, 即二聚体多肽, 可结合肝素发挥功能。VEGF 由多种细胞分泌, 如巨噬细胞、视网膜的上皮细胞、癌细胞和内皮细胞等, 但是血管内皮细胞是 VEGF 的优先靶细胞[25]。VEGF 是内皮细胞特异性促有丝分裂原, 诱导新生血管形成, 通过 VEGF 与受体结合后, 激活酪氨酸蛋白激酶, 使底物基磷酸化, 传递信息产生生物效应, 从而诱导新生血管形成。VEGF 是血管形成过程中特异的、关键的分子, 促进血管通透性增加、血管内皮的迁移增殖、血管生成、并参与动脉生成[26]。VEGF 可以诱导强烈的血管生成反应; 促进血管细胞重新形成血管网络, 在血管生成的每个阶段都能产生作用[27], 是功能最强的血管生长因子。一些研究表明, 与正常对照组相比, 烟雾病患者的血浆和硬脑膜 VEGF 水平均显著升高, 表明 VEGF 在血管生成中起着重要作用[6]。Shima 等人通过实验证实了缺血缺氧状态能诱导机体细胞生成 VEGF 和分泌增加, 促进机体新生血管的生成[28]。Pichiul 等检测了大鼠大脑中动脉(MCA)闭塞后 VEGF 的表达。在局灶性脑缺血 30、60 或 120 分钟后, 通过原位杂交研究的 VEGF mRNA 表达在缺血边缘区增加。Western blot (免疫印迹) 检测的 VEGF 蛋白表达在缺血 24 和 48 小时后也在该区域增加[29]。研究表明缺氧也被认为是产生 VEGF 的可能原因, 当缺血脑组织发生损害时, 细胞内 VEGF 的基因表达增强, 从而产生大量的 VEGF 诱导损伤部位新生血管形成, 进而参与脑组织的自动修复过程。Sakamoto 等人的研究中, 烟雾病患者脑膜细胞的总细胞数和 VEGF 的表达比对照组显著升高。VEGF 表达增高以及脑膜细胞体积增大, 可能与烟雾病硬脑膜血管生成增强有关。VEGF 表达增加可增加血管细胞的迁移和增殖, 诱导大量新生血管形成, 这在烟雾病的间接搭桥手术后通常是明显的[10]。Blecharz-Lang 等人发现在烟雾病血清处理的小鼠脑毛细血管内皮细胞, VEGF 过度表达和自分泌, 这也证明 VEGF 在烟雾病的发展中起了重要作用[30]。烟雾病中血浆 VEGF 水平的升高可能在血管祖细胞的聚集和侧支血管的形成中发挥作用, 因为 VEGF 是侧支循环形成的基本生成因子[9]。证实在烟雾病患者的硬脑膜、外周血清和血浆中 VEGF 表达明显增加, 血清中高浓度 VEGF 应可诱导新生血管的形成, 也更容易形成侧支, 这也是烟雾病侧支循环发展的重要条件, 也证明 VEGF 对于烟雾病患者新生侧支血管的形成有着重要的作用。

5. 烟雾病中 TGF- β 1 的表达

转化生长因子 β 1 (Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是生物体细胞分泌的一种参与生命活动的重要蛋白质, 主要有 TGF- β 1, TGF- β 2 和 TGF- β 3 三种亚型, 这三种亚型具有相似的多肽结构, 和人最密切相关的是 TGF- β 1 [31]。TGF- β 一般对调节细胞生长和分化, 促进脑血管的生成、保护脑神经、修复损伤、调节免疫炎症, 对保护脑组织有很大的帮助[32]。TGF- β 1 通过与 TGF- β 1 受体结合后磷酸化, 使 Smads 蛋白被激活, 信号从细胞表面受体传导至细胞核将信号传至胞核, 从而进一步促进细胞生长分化。陈捷等人发现[33]成年烟雾病患者血清 TGF- β 水平异常升高。TGF- β 1 是一种多功能 25 kD 蛋白, 在调节细胞的生长和分化中具有重要作用, 是结缔组织基因表达调节剂和强效的血管生成因子[21]。可引起内膜纤维细胞增厚和新生血管形成[34]。Hojo 等人的报告显示 TGF- β 1 在颞浅动脉(Superficial temporal artery, STAs)的平滑肌细胞(Smooth muscle cells, SMCs)和烟雾病患者外周血中浓度更高[35]。TGF- β 1 过度表达诱导的病理血管生成和弹性蛋白合成被认为与血管内皮细胞的增殖有关。烟雾病与动脉粥样硬化内膜增厚和

炎症改变所致动脉内膜增厚的不同, 烟雾病主要是平滑肌细胞过度增生, 导致颈内动脉狭窄引起烟雾病的发生, 转化生长因子被认为可以引起平滑肌细胞增生, 也可以理解为转化生长因子对烟雾病的发生发展起了促进作用。也有实验研究表明 TGF- β 1 参与血管生长转化过程, 可能对烟雾病的发展起了重要作用[36]。多项实验证明 TGF- β 1 在烟雾病患者的血清及平滑肌细胞中高表达, 间接证明该因子与烟雾病之间存在关联, 但是其发生发展机制任不清楚。

6. 展望

从烟雾病的发现至今已过去几十年, 许多专家学者也对该疾病进行大量的研究与实验, 其中也取得了一些研究进展, 但是过去数十年对其发病机制仍未明确。烟雾病病因相对复杂, 重点在于颈内动脉及其分支血管进行性狭窄的病因不清楚, 近年来研究方向逐渐向免疫、炎症、细胞因子与基因方面延伸。通过这些年进一步的研究, 也有多项证据证明免疫反应性血管炎与烟雾病有密切关系, 多种细胞因子之间相互影响造成的, 这些细胞因子部分相关协同, 部分相关拮抗。这些都可能是造成烟雾病发生发展的重要影像因素。如 IL-1 β 、VEGF、TGF- β 1 等因子, 已经在实验室中被证实烟雾病患者中有显著性高表达。这些细胞因子引起血管免疫反应和炎症反应, 进而促进平滑肌增殖和向内膜迁移, 引起血管狭窄和闭塞, 从而产生新生血管的形成及开放, 可能是造成烟雾病的原因。希望以后会有更多实验验证这些细胞因子和烟雾病之间的关系。随着研究的进展, 进一步在烟雾病的病因及治疗上取得新的突破。

参考文献

- [1] Espert, R., Gadea, M., Alino, M., *et al.* (2018) Moyamoya Disease: Clinical, Neuroradiological, Neuropsychological and Genetic Perspective. *Revue Neurologique*, **66**, S57-S64.
- [2] 孙宁, 马骁, 魏中南, 等. 儿童烟雾病的治疗进展[J]. 中国现代医药杂志, 2021, 23(6): 105-108.
- [3] Hu, J., Luo, J. and Chen, Q. (2017) The Susceptibility Pathogenesis of Moyamoya Disease. *World Neurosurgery*, **101**, 731-741. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.083>
- [4] Kuroda, S. and Houkin, K. (2008) Moyamoya Disease: Current Concepts and Future Perspectives. *The Lancet Neurology*, **7**, 1056-1066. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70240-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70240-0)
- [5] Torazawa, S., Miyawaki, S., Shinya, Y., *et al.* (2020) De Novo Development of Moyamoya Disease after Stereotactic Radiosurgery for Brain Arteriovenous Malformation in a Patient with RNF213 p.Arg4810Lys (rs112735431). *World Neurosurgery*, **140**, 276-282. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.068>
- [6] Shang, S., Zhou, D., Ya, J., *et al.* (2020) Progress in Moyamoya Disease. *Neurosurgical Review*, **43**, 371-382. <https://doi.org/10.1007/s10143-018-0994-5>
- [7] Tan, C., Niu, H., Duan, R., *et al.* (2019) Abnormal Embryonic Development of Cerebral Arteries as a Potential Cause of Moyamoya Disease. *World Neurosurgery*, **129**, e224-e232. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.05.116>
- [8] Bersano, A., Guey, S., Bedini, G., *et al.* (2016) Research Progresses in Understanding the Pathophysiology of Moyamoya Disease. *Cerebrovascular Diseases*, **41**, 105-118. <https://doi.org/10.1159/000442298>
- [9] Kang, H.S., Kim, J.H., Phi, J.H., *et al.* (2010) Plasma Matrix Metalloproteinases, Cytokines and Angiogenic Factors in Moyamoya Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **81**, 673-678. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.191817>
- [10] Sakamoto, S., Kiura, Y., Yamasaki, F., *et al.* (2008) Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Dura Mater of Patients with Moyamoya Disease. *Neurosurgical Review*, **31**, 77-81. <https://doi.org/10.1007/s10143-007-0102-8>
- [11] Jeon, J.S., Ahn, J.H., Moon, Y.J., *et al.* (2014) Expression of Cellular Retinoic Acid-Binding Protein-I (CRABP-I) in the Cerebrospinal Fluid of Adult Onset Moyamoya Disease and Its Association with Clinical Presentation and Post-operative Haemodynamic Change. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **85**, 726-731. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305953>
- [12] Nanba, R., Kuroda, S., Ishikawa, T., *et al.* (2004) Increased Expression of Hepatocyte Growth Factor in Cerebrospinal Fluid and Intracranial Artery in Moyamoya Disease. *Stroke*, **35**, 2837- 2842. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000148237.13659.e6>
- [13] Han, Z., Li, L., Liu, P., *et al.* (2020) Metabolic Adjustments by LncRNAs in Peripheral Neutrophils Partly Account for the Complete Compensation of Asymptomatic MMD Patients. *CNS & Neurological Disorders—Drug Targets*, **19**, 306-317.

- <https://doi.org/10.2174/1871527319666200618150827>
- [14] Yamamoto, M., Aoyagi, M., Tajima, S., *et al.* (1997) Increase in Elastin Gene Expression and Protein Synthesis in Arterial Smooth Muscle Cells Derived from Patients with Moyamoya Disease. *Stroke*, **28**, 1733-1738. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.9.1733>
- [15] Bedini, G., Blecharz, K.G., Nava, S., *et al.* (2016) Vasculogenic and Angiogenic Pathways in Moyamoya Disease. *Current Medicinal Chemistry*, **23**, 315-345. <https://doi.org/10.2174/092986732304160204181543>
- [16] Weinberg, D.G., Arnaout, O.M., Rahme, R.J., *et al.* (2011) Moyamoya Disease: A Review of Histopathology, Biochemistry, and Genetics. *Neurosurgical Focus*, **30**, E20.
- [17] Yamashita, M., Oka, K. and Tanaka, K. (1984) Cervico-Cephalic Arterial Thrombi and Thromboemboli in Moyamoya Disease—Possible Correlation with Progressive Intimal Thickening in the Intracranial Major Arteries. *Stroke*, **15**, 264-270. <https://doi.org/10.1161/01.STR.15.2.264>
- [18] Houkin, K., Yoshimoto, T., Abe, H., *et al.* (1998) Role of Basic Fibroblast Growth Factor in the Pathogenesis of Moyamoya Disease. *Neurosurgical Focus*, **5**, e2.
- [19] Huang, S., Guo, Z.N., Shi, M., *et al.* (2017) Etiology and Pathogenesis of Moyamoya Disease: An Update on Disease Prevalence. *International Journal of Stroke*, **12**, 246-253. <https://doi.org/10.1177/1747493017694393>
- [20] Parry, T., Martin, T.W. and Siddiqui, S. (2011) Moyamoya Disease: A Review of the Disease and Anesthetic Management. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, **23**, 100-109. <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3181f84fac>
- [21] Hojo, M., Hoshimaru, M., Miyamoto, S., *et al.* (1998) Role of Transforming Growth Factor-beta1 in the Pathogenesis of Moyamoya Disease. *Journal of Neurosurgery*, **89**, 623-629. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.4.0623>
- [22] Han, W., Jin, F., Zhang, H., *et al.* (2020) Association of Brain-Gut Peptides with Inflammatory Cytokines in Moyamoya Disease. *Mediators of Inflammation*, **2020**, Article ID: 5847478. <https://doi.org/10.1155/2020/5847478>
- [23] Yamamoto, M., Aoyagi, M., Fukai, N., *et al.* (1999) Increase in Prostaglandin E(2) Production by Interleukin-1beta in Arterial Smooth Muscle Cells Derived from Patients with Moyamoya Disease. *Circulation Research*, **85**, 912-918. <https://doi.org/10.1161/01.RES.85.10.912>
- [24] Bamforth, S.D., Lightman, S.L. and Greenwood, J. (1997) Interleukin-1 Beta-Induced Disruption of the Retinal Vascular Barrier of the Central Nervous System Is Mediated through Leukocyte Recruitment and Histamine. *The American Journal of Pathology*, **150**, 329-340.
- [25] Shinkaruk, S., Bayle, M., L  n, G., *et al.* (2003) Vascular Endothelial Cell Growth Factor (VEGF), an Emerging Target for Cancer Chemotherapy. *Current Medicinal Chemistry—Anti-Cancer Agents*, **3**, 95-117. <https://doi.org/10.2174/1568011033353452>
- [26] He, J., Wang, R., Zhang, D., *et al.* (2014) Expression of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor-Antagonizing Cytokines and Vascular Stabilizing Factors Prior to and Following Bypass Surgery in Patients with Moyamoya Disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **8**, 302-308. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1713>
- [27] Rosenstein, J.M., Mani, N., Silverman, W.F., *et al.* (1998) Patterns of Brain Angiogenesis after Vascular Endothelial Growth Factor Administration *In Vitro* and *In Vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**, 7086-7091. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.12.7086>
- [28] Shima, D.T., Adamis, A.P., Ferrara, N., *et al.* (1995) Hypoxic Induction of Endothelial Cell Growth Factors in Retinal Cells: Identification and Characterization of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as the Mitogen. *Molecular Medicine*, **1**, 182-193. <https://doi.org/10.1007/BF03401566>
- [29] Cobbs, C.S., Chen, J., Greenberg, D.A., *et al.* (1998) Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Transient Focal Cerebral Ischemia in the Rat. *Neuroscience Letters*, **249**, 79-82. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00377-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00377-2)
- [30] Blecharz-Lang, K.G., Prinz, V., Burek, M., *et al.* (2018) Gelatinolytic Activity of Autocrine Matrix Metalloproteinase-9 Leads to Endothelial De-Arrangement in Moyamoya Disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **38**, 1940-1953. <https://doi.org/10.1177/0271678X18768443>
- [31] 刘超. 转化生长因子 B1 单核苷酸多态性与烟雾病的相关性研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [32] 苗军, 刘少云, 崔松, 等. 脑出血患者外周血及脑组织中 IL-17、TGF- β 的表达及意义[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(7): 426-428.
- [33] 陈捷, 程亚玲, 陈海燕, 等. 成年烟雾病患者血清血管细胞黏附分子 1、基质金属蛋白酶 9、转化生长因子 β 、血管内皮生长因子水平变化及其临床意义研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(5): 27-33.
- [34] Ueno, M., Kira, R., Matsushima, T., *et al.* (2000) Moyamoya Disease and Transforming Growth Factor-beta1. *Journal of Neurosurgery*, **92**, 907-908.
- [35] Liu, C., Roder, C., Schulte, C., *et al.* (2012) Analysis of TGFB1 in European and Japanese Moyamoya Disease Patients. *European Journal of Medical Genetics*, **55**, 531-534. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2012.05.002>

- [36] Roder, C., Peters, V., Kasuya, H., *et al.* (2010) Polymorphisms in TGFB1 and PDGFRB Are Associated with Moyamoya Disease in European Patients. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, **152**, 2153-2160.
<https://doi.org/10.1007/s00701-010-0711-9>