

间位五分法测量脑血流量对成人烟雾病血流重建效果的评估价值研究

瞿 钊

青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

收稿日期: 2023年8月14日; 录用日期: 2023年9月8日; 发布日期: 2023年9月14日

摘 要

目的: 应用脑动脉血质子自旋标记磁共振灌注成像(MRI-ASL)进行大脑局部血流量定量测定, 通过“间位五分法”计算单侧平均脑血流量, 以评估烟雾病患者大脑血供情况以及联合脑血流重建术对烟雾病患者的脑血流重建效果。方法: 采用回顾性研究, 对22例入组烟雾病患者术前和术后的ASL检查结果进行分析。在半卵圆中心平面上围绕胼胝体画一半椭圆弧, 在其上取五等分点, 分别以第1, 3, 5点为圆心分别选取一兴趣区, 用以代表大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉的供血区, 通过图像处理获得相应脑血流量(CBF)计数资料, 应用SPSS 26.0统计软件对所得数据进行分析, 得出结论。结果: 入组患者中有2例患者术侧3个兴趣区CBF均低于正常范围, 3例患者术侧3个兴趣区中有2个CBF低于正常范围, 8例患者术侧3个兴趣区中有1个CBF低于正常范围, 而术侧3个兴趣区均不存在低CBF的患者仅有9例。根据入组烟雾病患者的术前mRS评分将患者分为(mRS评分为0~2)和重型(mRS评分3~6)两组, “轻型”患者CBF值(49.19 ± 9.45)高于“重型”患者(35.62 ± 12.24), 且差异有统计学意义($t = 2.938, P = 0.008$)。根据入组烟雾病患者的松岛分级将患者分为“预后欠佳组”(松岛分级0级或1级)和“预后良好组”(松岛分级2级或3级)两组, “预后欠佳组”患者 ΔCBF 和 $\Delta nCBF$ 值均低于“预后良好组”患者, 且差异均具有统计学意义($\Delta CBF: t = -2.213, P = 0.039; \Delta nCBF: t = -3.079, P = 0.006$)。结论: 1) MRI-ASL可用于定量测定烟雾病患者局部脑血流量, 可以用于评估局部脑血流动力学水平; 2) 通过“间位五分法”测算的术前单侧平均脑血流量与烟雾病患者术前神经功能情况成正相关, 对疾病严重程度的评估有参考价值; 3) 通过“间位五分法”分别测算联合脑血流重建术前和术后的平均脑血流量并进行对比, 可用于评估血运改善的效果, 对预后的评估也有参考价值。

关键词

烟雾病, 联合脑血流重建, 动脉自旋标记, 脑血流

A Study of Evaluation Value of Meta-Quintile Measurement of Cerebral Blood Flow Volume on Blood Flow Reconstruction Effect in Adults with Moyamoya Disease

Fan Qu

Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Aug. 14th, 2023; accepted: Sep. 8th, 2023; published: Sep. 14th, 2023

Abstract

Objective: To evaluate cerebral blood supply in patients with moyamoya disease and the effect of combined cerebral blood flow reconstruction surgery on cerebral blood flow reconstruction in patients with moyamoya disease by means of meta-quintile measurement of cerebral blood flow by proton spin labeled magnetic resonance perfusion imaging (MRI-ASL). **Methods:** A retrospective study was conducted to analyze the preoperative and postoperative ASL results of 22 patients with moyamoya disease. Half of the elliptic arcs were drawn around the corpus callosum on the central plane of the semi-oval, and five equal points were selected on it. An area of interest was selected from the center of points 1, 3, and 5 to represent the blood supply areas of the anterior cerebral artery, middle cerebral artery and posterior cerebral artery, respectively, and corresponding cerebral blood flow (CBF) data were obtained through image processing. SPSS 26.0 statistical software was used to analyze the data and draw a conclusion. **Results:** Among the enrolled patients, 2 patients had 3 lower CBF areas interest on the operative side, 3 patients had 2 lower CBF areas interest on the operative side, 8 patients had 1 lower CBF area of interest on the operative side, and only 9 patients had no low CBF area of interest on the operative side. According to preoperative mRS scores of enrolled moyamoya disease patients, the patients were divided into two groups: (mRS score 0~2) and severe (mRS score 3~6). The CBF value of "light" patients (49.19 ± 9.45) was higher than that of "severe" patients (35.62 ± 12.24), and the difference was statistically significant ($t = 2.938, P = 0.008$). The enrolled moyamoya disease patients were divided into the "poor prognosis group" (Matsushima grade 0 or 1) and the "good prognosis group" (Matsushima grade 2 or 3) according to their Matsushima grade. The Δ CBF and Δ nCBF values of patients in the "poor prognosis group" were lower than those in the "good prognosis group", and the differences were statistically significant (Δ CBF: $t = -2.213, P = 0.039$; Δ nCBF: $t = -3.079, P = 0.006$). **Conclusion:** 1) MRI-ASL can be used for quantitative determination of local cerebral blood flow and assessment of regional cerebral hemodynamics in moyamoya disease patients. 2) The preoperative mean cerebral blood flow measured by the "meta-quintile measurement" is positively correlated with the preoperative neurological function of patients with moyamoya disease, which has reference value for the evaluation of the severity of the disease; 3) The average cerebral blood flow before and after combined cerebral blood flow reconstruction was measured and compared by the "meta-quintile measurement", which can be used to evaluate the effect of blood flow improvement and has reference value for prognosis assessment.

Keywords

Moyamoya Disease, Combined Cerebral Blood Flow Reconstruction, Arterial Spin Labeling, Cerebral Blood Flow

Copyright © 2023 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. 研究背景

烟雾病(moyamoya disease, MMD), 又称脑底异常血管网病, 是一类以颈内动脉末端及大脑中动脉起

始部狭窄并伴有特征性烟雾状血管形成为主要病理学特点的慢性脑血管病[1]。烟雾病的治疗方法大致可分为内科治疗和外科治疗。前者系对症治疗,目的主要为控制烟雾病患者的症状,如应用抗癫痫药物、抗血小板药物以及镇痛药物等[2][3][4],对于非出血患者,可考虑术前使用阿司匹林等抗血小板药物[5][6]。后者主要为以“颞浅动脉-大脑中动脉搭桥术+颞肌贴敷术”为主要术式的联合脑血流重建术,近年来已经越来越成为治疗烟雾病的一种较为成熟的手段[7][8]。但由于外科手术的干预将在一定程度上改变烟雾病患者原有的血管通路,打破原有的脑血流平衡,进而产生复杂多变的脑血流动力学变化,可能引起较多术后并发症[9][10][11],因此对血流动力学的监测是烟雾病患者围术期管理的重点,也是当前对烟雾病研究的重点。

目前,脑动脉血质子自旋标记(Arterial Spin Labeling, ASL)磁共振灌注成像已经成为脑血管疾病中脑血流动力学监测的一项重要手段[12][13][14]。在多数情况下,ASL可以对脑血流量行多层测量,该技术无创,无需注射对比剂或放射性物质,且空间和时间分辨率均较正电子发射体层摄影高,因此可以更加准确地量化脑卒中患者的血流量,在临床上得到了越来越广泛的使用[15][16][17]。

目前,通过ASL检查一般可获得三个数据:脑血流量(cerebral brain fluid, CBF)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)、平均通过时间(mean transit time, MTT),其中CBV和MTT常用于科研理论研究,CBF则是临床最常用的脑血流动力学定量指标[18]。目前,临床上对CBF平均值的计算方法多种多样,而究竟何种计算方法能更好地反映MMD病人的脑血流动力学状态,目前尚无定论。由于此前有研究采用“三分法”,即在大脑前动脉、大脑中动脉及大脑后动脉供血区各选取一兴趣区,取三个兴趣区的脑血流量平均值,作为单侧平均脑血流量[16][17]。本研究对该测量方法进行了改进,并通过分析该方法测得的平均脑血流量与术前神经功能情况及术后预后情况的相应指标的相关性,探究改良的测量方法对临床病例的实际评估价值。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

本研究的临床病例选自2021年3月至2021年11月于我院神经外科就诊并接受联合脑血流重建手术的烟雾病患者。所有患者术前均由DSA检查结果确为烟雾病。

烟雾病诊断标准[19]: 1) 双侧颈内动脉末段和(或)大脑前动脉和(或)大脑中动脉起始段狭窄或闭塞。2) 颅底可见烟雾状异常血管网形成。

纳入标准: 1) 患者符合我国2017年《烟雾病和烟雾综合征诊断与治疗专家共识》中烟雾病的诊断标准; 2) 患者术前未出现新发脑出血,未处于脑梗死急性期,无频发TIA(每周发作>2次)等相关神经系统症状,病情稳定适合手术; 3) 患者于我院接受相同术者操作的“颞浅动脉-大脑中动脉搭桥术+颞肌贴敷术”治疗; 4) 患者分别于术前和术后5天内在本院同一台磁共振机器行MRI-ASL灌注成像监测; 5) 患者同意进行MRI-ASL和DSA评估,并签署知情同意书。

排除标准: 1) 患者合并全身动脉粥样硬化、Graves病、抗磷脂抗体综合征、干燥综合征、系统性血管炎等明确合并症; 2) 患者DSA检查中发现烟雾病合并其他脑血管疾病(如脑血管畸形、动脉瘤等); 3) 患者存在个人体质原因(如认知障碍、幽闭恐惧症、精神异常等)无法进行ASL检测; 4) 患者ASL成像质量不佳或未进行标准方案成像; 5) 患者临床资料不完整或缺失。

2.2. 研究方法

2.2.1. 平均脑血流量的测定方法

本研究采用ASL对脑血流量进行测定,设备为Siemens 3.0T磁共振扫描仪,标记延迟时间设定为1.5

s. 本研究采用“间位五分法”选取兴趣区，在半卵圆中心平面，围绕胼胝体画一半椭圆弧，在其上取五等分点，分别以第 1, 3, 5 点为圆心选取直径约 10.12 mm，面积约 102.4 mm² 的圆形兴趣区(分别记为 ROI-1、ROI-2、ROI-3)(图 1)，对三个兴趣区的 CBF 进行分析。结合半卵圆中心平面的脑血供分布图(图 2)看，ROI-1、ROI-2、ROI-3 三个兴趣区恰好分别落在大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉的供血区。

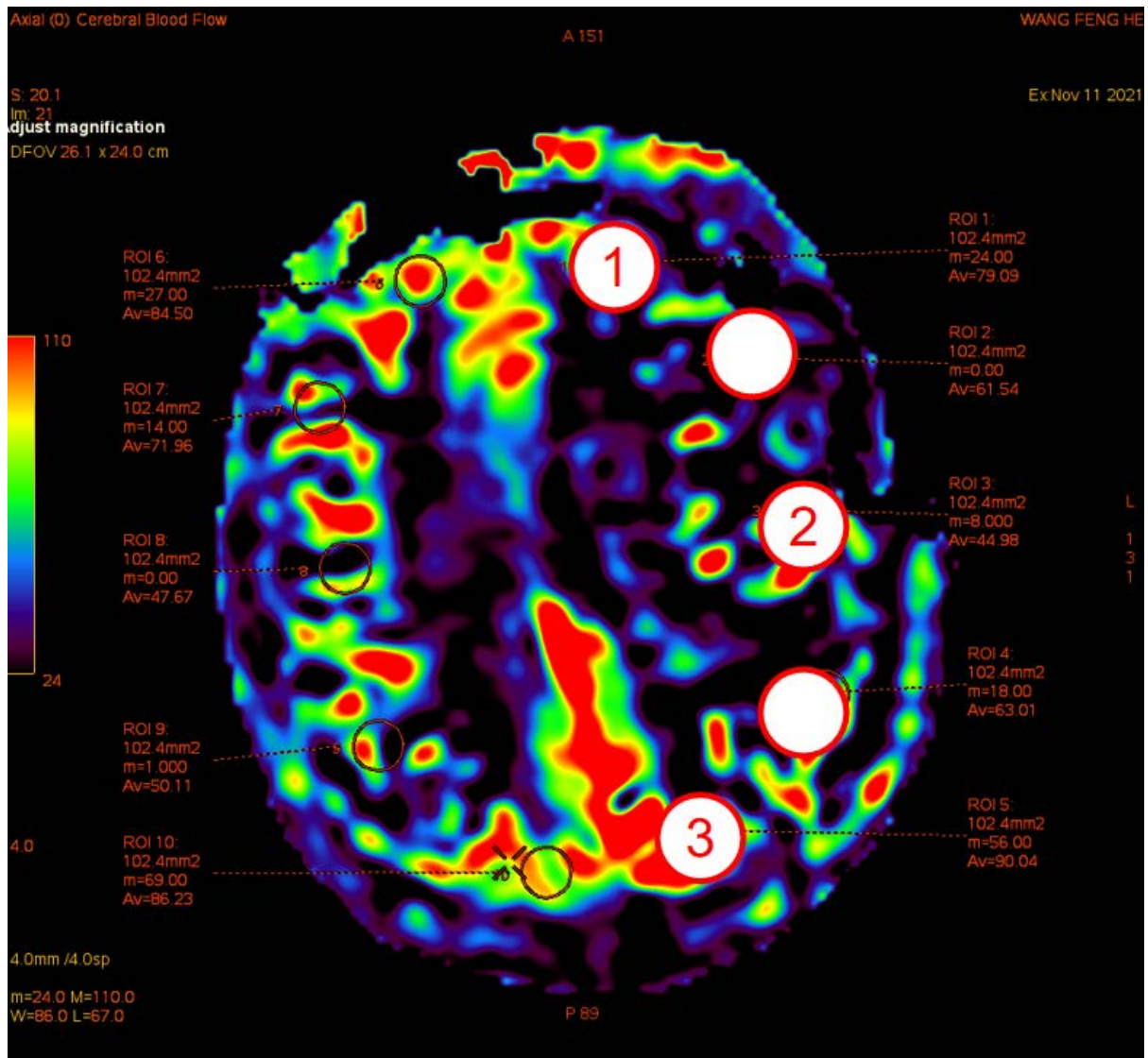


Figure 1. The application of “meta-quintile measurement” to select areas of interest on ASL images
图 1. 应用“间位五分法”在 ASL 图像上选取兴趣区

通过 ASL 图像读取三个兴趣区的 CBF 值，将所得的三个 CBF 数据取平均值，则可视作单侧的平均脑血流量。将术侧平均脑血流量记为 CBF_{op}，对侧相同位置的平均脑血流量记为 CBF_{nop}。所有脑血流量均以标准单位[ml/(100g·min)]呈现。为减少因双侧灌注不均或个体变异性引起的误差，通过以下计算公式获得术侧脑血流量差异指数 nCBF，即

$$nCBF = \frac{CBF_{op}}{CBF_{nop}}$$

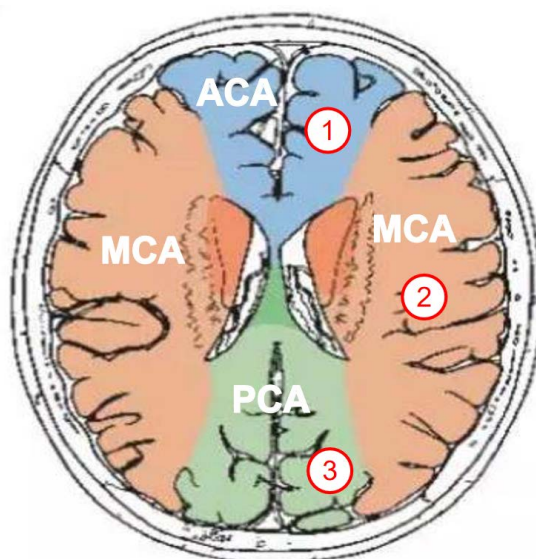


Figure 2. Schematic diagram of blood supply arteries corresponding to the interest area selected by the “meta-quintile measurement”

图 2. “间位五分法”选取的兴趣区对应的供血动脉示意图

为评估术前与术后脑血流量的变化，用术后经上述方法测得的术侧平均脑血流量 CBF_{postop} 减去术前测得的术侧平均脑血流量 CBF_{preop} 得到的差值代表脑血流重建术后同侧灌注提升程度，称为“灌注差”，计算公式为

$$\Delta CBF = CBF_{postop} - CBF_{preop}$$

同样，为减少个体变异性引起的误差，通过以下公式计算术前与术后术侧脑血流量差异指数的变化，称为“比灌注差”，即

$$\Delta nCBF = nCBF_{postop} - nCBF_{preop}$$

2.2.2. 术前神经功能情况的评估指标

此前对烟雾病的相关研究表明，改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)可在一定程度上反映烟雾病患者术前的神经功能情况。本研究采用 mRS 评分作为术前神经功能情况的评估指标，根据 mRS 评分结果将患者分为轻型(mRS 评分为 0~2)和重型(mRS 评分大于或等于 3)两组(表 1)。

Table 1. Modified Rankin Scale score criteria and grouping

表 1. mRS 评分标准及分组

评分	临床表现	分组
0 分	完全没有任何神经系统症状和体征；	
1 分	尽管有神经系统症状，但无明显残障；能独立完成所有的之前经常从事的工作、活动；	轻型
2 分	轻度残障：不能独立完成所有的之前能从事的工作、活动，但能独立处理个人事务，不需要协助；	
3 分	中度残障：处理个人事务需要一定的协助，但行走时不需要协助；	
4 分	重度残障：离开他人的协助即不能独自行走，并且不能照顾自己的身体需求；	重型
5 分	严重残障：需长期卧床，出现大小便失禁，需持续照顾和护理；	
6 分	死亡。	

2.2.3. 联合脑血流重建手术预后的评估指标

所有病例均于术后半年内复查 DSA, 并根据术后 DSA 依照 Matsushima 等[12]提出的松岛分级进行评估, 同时根据评分标准, 将患者分为“预后欠佳组”和“预后良好组”两组(表 2)。

Table 2. Matsushima classification and grouping after moyamoya disease combined with cerebral blood flow reconstruction
表 2. 烟雾病联合脑血流重建术后松岛分级及分组

松岛分级	术后 DSA 所见	分组
0 级	未见桥血管直径发生明显变化或出现明显颅内代偿;	预后欠佳组
1 级	桥血管增粗或向颅内少量代偿, 其灌注区域面积小于 MCA 灌注区域的 1/3	
2 级	桥血管向颅内明显代偿, 其灌注区域面积介于 MCA 灌注区域的 1/3~2/3 之间	预后良好组
3 级	桥血管向颅内明显代偿, 其灌注区域面积大于 MCA 灌注区域的 2/3	

2.3. 统计分析

所有数据均应用 SPSS 26.0 进行录入分析。对患者的一般临床资料和脑血流量数据进行相应的统计分析。属定量变量且符合正态分布的数据(如脑血流量数值等)采用平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 并对需要进行统计学分析的数据使用 t 检验或配对 t 检验进行分析。属计量资料但不符合正态分布者采用中位数或四分位数表示。并对需要进行统计学分析的数据使用 wilcoxon 非参数检验进行分析。定性变量(如性别、临床表现等)则采用卡方检验和 Fisher 精确检验进行分析。等级资料(如 mRS 评分、铃木分期等)应用秩和检验进行分析。所有统计学数据结果均以 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

3. 研究结果

3.1. 一般资料

本研究共纳入 22 例烟雾病患者。其中男性 9 例, 女性 13 例, 发病年龄介于 29~66 岁之间, 平均年龄为 52.09 ± 9.94 岁, 其中以肢体麻木为首发症状者最多, 约占 31.8%; 其次是以头晕(18.2%)和失语(13.6%)为首发症状的患者。根据首发症状将患者分型, 本组患者中以脑梗死型(15 例, 68.2%)最多, 远高于出血型(2 例, 9.1%)和无症状型(2 例, 9.1%)。

3.2. 术前 ASL 图像特点及各兴趣区脑 CBF 的改变

本组 22 例烟雾病患者的术前 ASL 图像多可明显看到一侧具有灌注量不足的现象(图 3)。用“间位五分法”选取术侧和对侧相应兴趣区(将大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉供血区选取的兴趣区分别称为兴趣区 1、2、3), 测量并记录相应兴趣区的脑血流量(CBF)。患者术前术侧 3 个兴趣区的脑血流量分别为: 兴趣区 1: 43.13 ± 16.33 ml/(100g·min), 兴趣区 2: 38.24 ± 17.96 ml/(100g·min), 兴趣区 3: 49.55 ± 16.52 ml/(100g·min) (图 4); 术前对侧 3 个兴趣区的脑血流量分别为: 兴趣区 1: 41.52 ± 16.37 ml/(100g·min), 兴趣区 2: 40.62 ± 19.01 ml/(100g·min), 兴趣区 3: 51.51 ± 16.94 ml/(100g·min) (图 5); 术前术侧平均脑血流量为 43.64 ± 12.15 ml/(100g·min), 术前对侧平均脑血流量为 44.55 ± 13.46 ml/(100g·min)。

以 30~70 ml/(100g·min)为绝对定量 CBF 的正常范围, 通过对术前 ASL 图像测得的脑血流量分析, 本组 22 例烟雾病患者中有 2 例患者术侧 3 个兴趣区 CBF 均低于正常范围, 3 例患者术侧 3 个兴趣区中有 2 个 CBF 低于正常范围, 8 例患者术侧 3 个兴趣区中有 1 个 CBF 低于正常范围, 而术侧 3 个兴趣区均不存在低 CBF 的患者仅有 9 例(图 4, 图 5)。

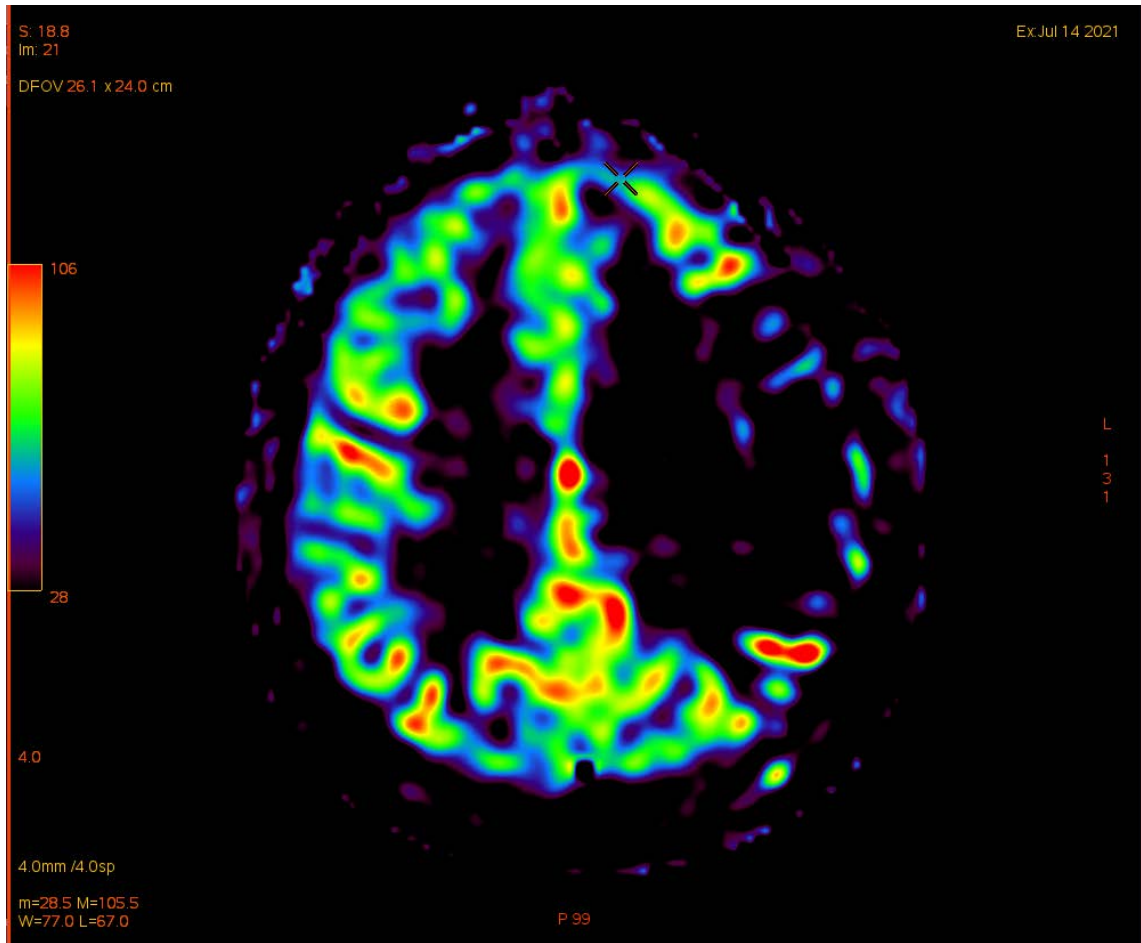


Figure 3. Preoperative MRI-ASL images of a patient with moyamoya disease at the central level of the hemioval
图 3. 一例烟雾病患者术前半卵圆中心层面的 MRI-ASL 图像

烟雾病患者术前CBF值

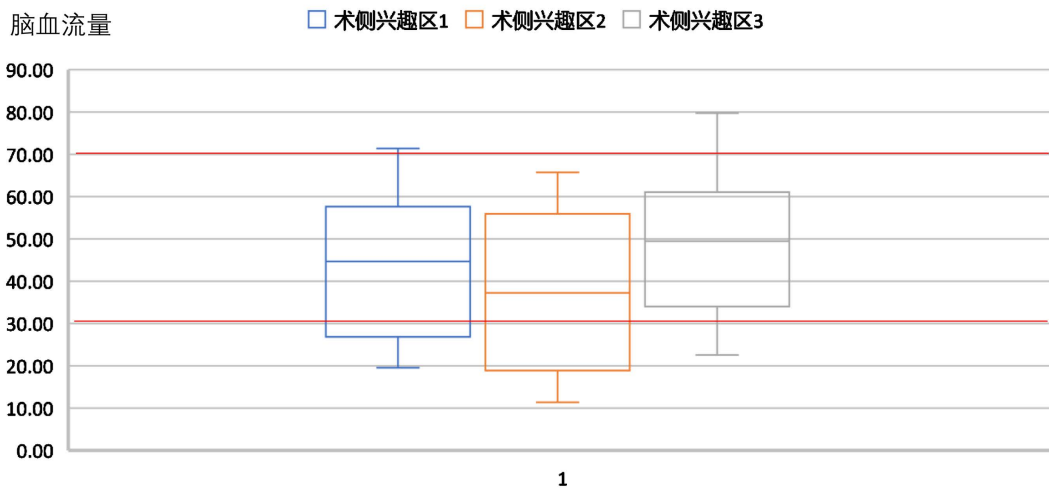


Figure 4. Distribution of intraoperative CBF values measured by preoperative ASL images of patients with moyamoya disease (normal range in red line)

图 4. 烟雾病患者术前 ASL 图像测得的术侧 CBF 值分布图(红线内为正常范围)

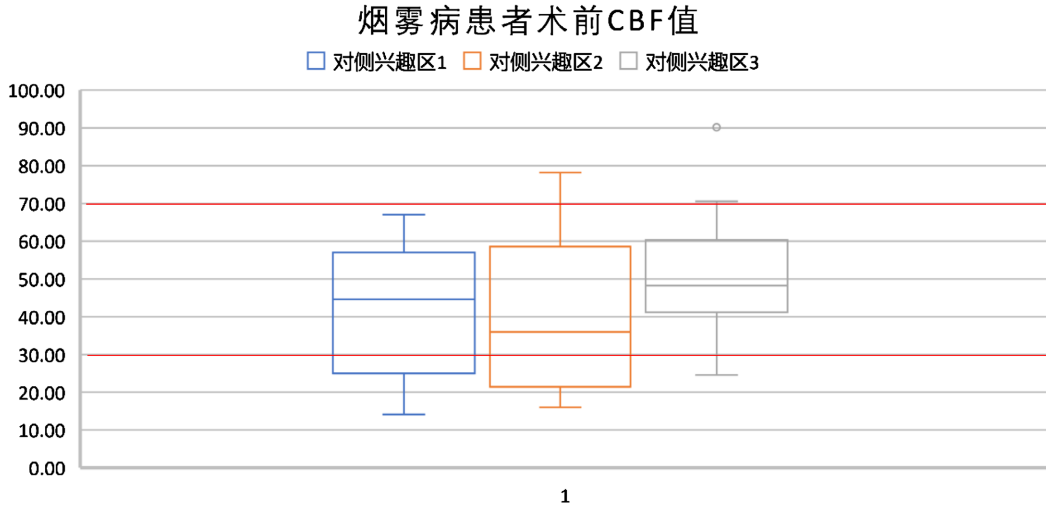


Figure 5. Distribution of non-operative CBF values measured by preoperative ASL images of patients with moyamoya disease (normal range in red line)

图 5. 烟雾病患者术前 ASL 图像测得的对侧 CBF 值分布图(红线内为正常范围)

3.3. 烟雾病患者术前术侧 CBF 与术前神经功能情况的关系

根据入组烟雾病患者的术前 mRS 评分将患者分为“轻型”和“重型”两组，采用独立样本 t 检验对“轻型”和“重型”两组患者的术前术侧平均 CBF 值进行对比研究。结果显示“轻型”患者 CBF 值高于“重型”患者，且差异有统计学意义(表 3)。

Table 3. Difference analysis of CBF between “light” and “severe” groups

表 3. “轻型”和“重型”两组患者 CBF 的差异性分析

	轻型(n = 11)	重型(n = 11)	t	P
CBF	49.19 ± 9.45	35.62 ± 12.24	2.938	0.008

注：表中 CBF 单位为 ml/(100g·min)。

3.4. 联合脑血流重建术后患者各兴趣区 CBF 及平均 CBF 的变化分析

本研究中，我们采集了每个入组的患者的术前和术后 ASL 图像上的双侧共 6 个兴趣区的平均 CBF 数据，共得到 CBF 数据 264 个。采用配对样本 t 检验对同一患者术前和术后各兴趣区平均 CBF 值进行对比研究，结果如表 4 所示。结果显示，各兴趣区的平均 CBF 在联合脑血流重建术后均有不同程度的提高，差异均具有统计学意义，且术侧各兴趣区术后与术前的差异更为显著(图 6)。

Table 4. Difference analysis of CBF and average CBF in each area of interest before and after operation

表 4. 术前和术后各兴趣区 CBF 及平均 CBF 的差异性分析

区域	术前	术后	t	P
术侧兴趣区 1	43.13 ± 16.33	55.29 ± 26.54	-3.419	0.003
术侧兴趣区 2	38.24 ± 17.96	64.73 ± 33.66	-4.029	0.001
术侧兴趣区 3	49.55 ± 16.52	66.29 ± 16.31	-4.032	0.001
术侧平均	43.64 ± 12.15	62.10 ± 18.66	-5.000	<0.001
非术侧兴趣区 1	41.52 ± 16.37	53.57 ± 28.24	-2.412	0.025

Continued

非术侧兴趣区 2	40.62 ± 19.01	52.61 ± 27.32	-2.498	0.021
非术侧兴趣区 3	51.51 ± 16.94	65.17 ± 15.23	-4.247	<0.001
非术侧平均	44.55 ± 13.46	57.12 ± 21.44	-3.394	0.003
双侧平均	44.09 ± 11.82	59.61 ± 18.39	-4.562	<0.001

注：表中 CBF 单位为 ml/(100g·min)。

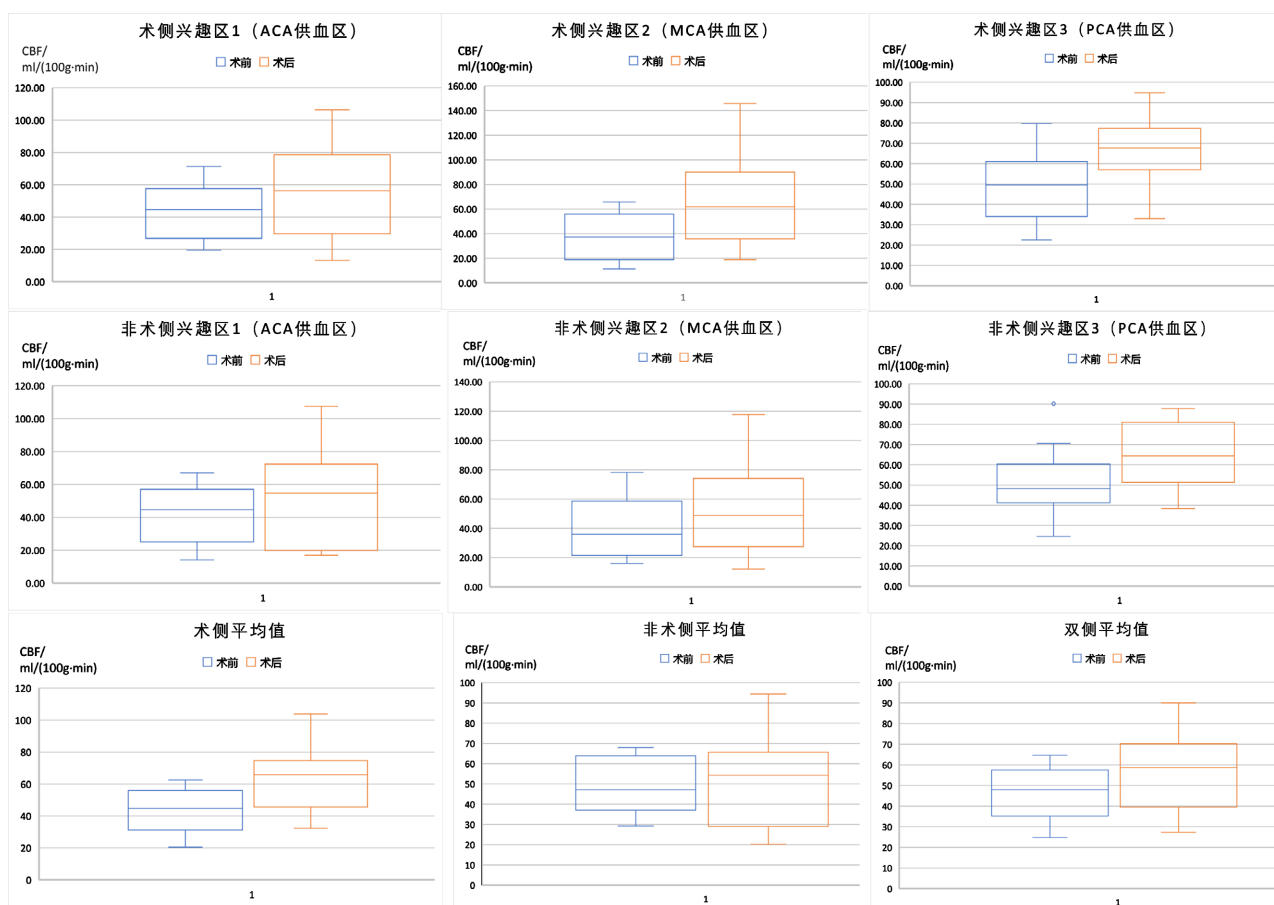


Figure 6. Comparison box of CBF and average CBF in each area of interest before and after operation

图 6. 术前和术后各兴趣区 CBF 及平均 CBF 对比箱形图

3.5. 烟雾病患者术侧 Δ CBF、 Δ nCBF 及其与松岛分级的关系

根据入组烟雾病患者的松岛分级将患者分为“预后欠佳组”和“预后良好组”两组，采用独立样本 t 检验对“预后欠佳组”和“预后良好组”两组患者的术侧 Δ CBF 和 Δ nCBF 值分别进行对比研究。结果显示“预后欠佳组”患者 Δ CBF 和 Δ nCBF 值均低于“预后良好组”患者，且差异均具有统计学意义(表 5)。

4. 讨论

本研究测算单侧平均脑血流量所采用的“间位五分法”是在传统的“三分法”基础上优化所得的。即在遵循了传统的从 ACA、MCA、PCA 供血区各取 1 点求平均值的思路的基础上，进一步将选取点位

Table 5. Difference analysis of Δ CBF and Δ nCBF in patients with “poor prognosis group” and “good prognosis group”
表 5. “预后欠佳组”和“预后良好组”患者 Δ CBF、 Δ nCBF 的差异性分析

	预后欠佳组(n = 6)	预后良好组(n = 16)	t	P
Δ CBF	6.21 \pm 22.48	23.06 \pm 12.99	-2.213	0.039
Δ nCBF	0.469 \pm 0.175	0.801 \pm 0.240	-3.079	0.006

注：表中 Δ CBF 单位为 ml/(100g·min)。

的方法标准化，以期得到误差相对较小的数据。本研究结果显示，通过该方法测得的平均脑血流量与 mRS 评分对患者术前神经功能情况的评价结果基本一致，表明其可在一定程度上反映患者术前的神经功能情况。另外，本研究结果中术后与术前的 Δ CBF、 Δ nCBF 与松岛分级在一定程度上呈一致性，表明其还可在一定程度上反映患者联合脑血流重建术的预后情况，从另一方面体现了“间位五分法”测得的脑血流量对烟雾病患者脑血流动力学情况的评估价值。但本研究的样本数偏小，所得出的结论在较大数目的样本中能否实现，仍需进一步验证。此外，如何将该方法在临床工作中进一步推广使用仍是接下来努力的方向。

随着人们对烟雾病认识逐渐加深，对烟雾病患者围术期血流动力学的监测也进一步细化。本研究仅通过选取特定位置的感兴趣区及计算平均 CBF 来评估烟雾病患者的血流动力学状态，尚未对各感兴趣区测得的局部脑血流量的意义进行进一步探究。但近年来针对烟雾病患者手术方案的设计更多倾向于寻找最合适的搭桥受体区域[20]。尽管多数病人在联合脑血流重建术后局部脑血流量较术前有显著提高，但仍有部分患者在术后仍存在局部低灌注的现象，对于这些病人来说，是否存在比术区更合适的搭桥受体区域，已经成为了我们面临的新的问题。关于对这些病人脑血流动力学状态的监测方法的优化也是接下来需要关注的重点。

5. 结论

- 1) MRI-ASL 可用于定量测定烟雾病患者局部脑血流量，可以用于评估局部脑血流动力学水平；
- 2) 通过“间位五分法”测算的术前单侧平均脑血流量与烟雾病患者术前神经功能情况成正相关，对疾病严重程度的评估有参考价值；
- 3) 通过“间位五分法”分别测算联合脑血流重建术前和术后的平均脑血流量并进行对比，可用于评估血运改善的效果，对预后的评估也有参考价值。

参考文献

- [1] Scott, R.M. and Smith, E.R. (2009) Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. *New England Journal of Medicine*, **360**, 1226-1237. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804622>
- [2] Liu, W., Morito, D., Takashima, S., et al. (2011) Identification of *RNF213* as a Susceptibility Gene for Moyamoya Disease and Its Possible Role in Vascular Development. *PLOS ONE*, **6**, e222542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022542>
- [3] Rcot, P. and Tosootco, W. (2012) Guidelines for Diagnosis and Treatment of Moyamoya Disease. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **52**, 245-266.
- [4] Onozuka, D., Hagihara, A., Nishimura, K., Kada, A., Nakagawara, J., Ogasawara, K., Ono, J., Shiokawa, Y., Aruga, T., Miyachi, S., Nagata, I., Toyoda, K., Matsuda, S., Suzuki, A., Kataoka, H., Nakamura, F., Kamitani, S., Nishimura, A., Kurogi, R., Sayama, T. and Iihara, K. (2016) Prehospital Antiplatelet Use and Functional Status on Admission of Patients with Non-Hemorrhagic Moyamoya Disease: A Nationwide Retrospective Cohort Study (J-ASPECT Study). *BMJ Open*, **6**, e009942. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009942>
- [5] Kamada, F., Aoki, Y., Narisawa, A., et al. (2011) A Genome-Wide Association Study Identifies *RNF213* as the First Moyamoya Disease Gene. *Journal of Human Genetics*, **56**, 34-40. <https://doi.org/10.1038/jhg.2010.132>
- [6] Ceradini, D.J. and Gurtner, G.C. (2005) Homing to Hypoxia: HIF-1 as a Mediator of Progenitor Cell Recruitment to

- Injured Tissue. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **15**, 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2005.02.002>
- [7] Ceradini, D.J., Kulkarni, A.R., Callaghan, M.J., *et al.* (2004) Progenitor Cell Trafficking Is Regulated by Hypoxic Gradients through HIF-1 Induction of SDF-1. *Nature Medicine*, **10**, 858-864. <https://doi.org/10.1038/nm1075>
- [8] 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 & Psychiatry*, **81**, 673-678. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.191817>
- [9] Hou, K., Li, G., Luan, T., Xu, K. and Yu, J. (2020) The Prospects and Pitfalls in the Endovascular Treatment of Moyamoya Disease-Associated Intracranial Aneurysms. *Neurosurgical Review*, **44**, 261-271. <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01261-y>
- [10] Yun, T.J., Paeng, J.C., Sohn, C.-H., *et al.* (2016) Monitoring Cerebrovascular Reactivity through the Use of Arterial Spin Labeling in Patients with Moyamoya Disease. *Radiology*, **278**, 205-213. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141865>
- [11] Liang, L., Lei, Y., Su, J., *et al.* (2019) Perfusion Quantification Using Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging after Revascularization for Moyamoya Disease. 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Berlin, 23-27 July 2019, 4326-4329. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8857824>
- [12] Noguchi, T., Kawashima, M., Irie, H., *et al.* (2011) Arterial Spin-Labeling MR Imaging in Moyamoya Disease Compared with SPECT Imaging. *European Journal of Radiology*, **80**, 557-562. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.01.016>
- [13] Sugino, T., Mikami, T., Miyata, K., *et al.* (2013) Arterial Spin-Labeling Magnetic Resonance Imaging after Revascularization of Moyamoya Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **22**, 811-816. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.010>
- [14] Matsushima, T., Inuoue, T., Suzuki, S.O., *et al.* (1992) Surgical Treatment of Moyamoya Disease in Pediatric Patients—Comparison between the Results of Indirect and Direct Revascularization Procedures. *Neurosurgery*, **31**, 401-405. <https://doi.org/10.1097/00006123-199209000-00003>
- [15] Zaharchuk, G., Do, H.M., Marks, M.P., *et al.* (2011) Arterial Spin-Labeling MRI Can Identify the Presence and Intensity of Collateral Perfusion in Patients with Moyamoya Disease. *Stroke*, **42**, 2485-2491. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.616466>
- [16] 朱文杰, 张顺, 姚义好, 等. 三维动脉自旋标记PWI评估烟雾病患者血管重建术后脑灌注变化[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(4): 495-498. <https://doi.org/10.13929/j.1003-3289.201708141>
- [17] 廖煜君, 方紫薇, 姚振威, 徐斌. 应用 MRI 区域动脉自旋标记技术评估成人烟雾病患者术后的血流重建[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(11): 1089-1093. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.11.003>
- [18] Wang, R., Yu, S., Alger, J.R., *et al.* (2014) Multi-Delay Arterial Spin Labeling Perfusion MRI in Moyamoya Disease—Comparison with CT Perfusion Imaging. *European Radiology*, **24**, 1135-1144. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3098-9>
- [19] Ni, G., Liu, W., Huang, X., *et al.* (2011) Increased Levels of Circulating SDF-1 α and CD34⁺ CXCR4⁺ Cells in Patients with Moyamoya Disease. *European Journal of Neurology*, **18**, 1304-1309. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03393.x>
- [20] 朱文杰, 张顺, 张水霞, 等. 三维动脉自旋标记与动态磁敏感对比灌注加权成像评估成年烟雾病患者脑血流动力学的对比研究[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(2): 86-90. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2017.02.002>