

欧洲卒中组织 (ESO) 烟雾病指南

血管欧洲参考网络 (VASCERN) 批准

European Stroke
Journal
2023, Vol. 8(1) 55-84
©欧洲卒中组织 2023 文章重复使
用指南: [sagepub.com/journals-
permissions](https://sagepub.com/journals-permissions) DOI:
10.1177/23969873221144089
journals.sagepub.com/home/eso
SAGE

Anna Bersano¹, **Nadia Khan**^{2,3}, **Blanca Fuentes**⁴,
Francesco Acerbi¹, **Isabella Canavero**¹, **Elisabeth
Tournier-Lasserre**⁵, **Peter Vajcoczy**⁶, **Maria Luisa
Zedde**⁷, **Salman Hussain**⁸,
Sabrina Lémeret⁸, **Markus Kraemer**^{9,10} 和
Dominique Herve¹¹

摘要

根据 ESO 标准操作规程和推荐、评估、开发和评价分级 (GRADE) 方法制定了欧洲卒中组织 (ESO) 烟雾血管病 (MMA) 指南, 以帮助临床医生在决策中管理 MMA 患者。由神经科医生、神经外科医生、遗传学家和方法学家组成的工作组确定了 9 个相关的临床问题, 进行了系统的文献综述, 并在可能的情况下进行了荟萃分析。根据具体建议对现有证据进行质量评估。在没有足够证据提供建议的情况下, 编写了专家共识声明。基于一项 RCT 的低质量证据, 我们建议对有出血表现的成人患者进行直接旁路移植术。对于缺血性成人患者和儿童, 我们建议在存在血流动力学损害的情况下, 使用直接或联合技术而不是间接进行血运重建手术, 并且在最后一次脑血管事件和手术之间间隔 6-12 周。在缺乏可靠试验的情况下, 达成了专家共识, 建议对非出血性 MMA 进行长期抗血小板治疗, 因为其可降低栓塞性卒中的风险。我们还同意进行术前和术后血液动力学和大脑后动脉评估的实用性。没有足够的证据推荐 RNF213 p.R4810K 的系统变异筛查。此外, 我们建议长期 MMA 神经影像学随访可通过评估疾病进展指导治疗决策。我们认为, 该指南是欧洲首个使用 GRADE 方法进行 MMA 管理的综合指南, 将有助于临床医生选择最有效的 MMA 管理策略。

关键词

烟雾血管病、诊断、治疗、卒中、指南、系统综述

接收日期: 2022 年 07 月 29 日; 接收日期: 2022 年 11 月 16 日

¹Cerebrovascular Unit, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy

²Moyamoya Center, University Children's Hospital Zurich, Switzerland

³德国图宾根大学神经外科 Moyamoya 成人中心

⁴Department of Neurology and Stroke Center, Hospital La Paz Institute for Health Research-IdiPAZ (La Paz University Hospital-Universidad Autónoma de Madrid), Madrid, Spain

⁵INSERM U1141, Hôpital Robert Debré, Paris, France

⁶Department of Neurosurgery, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany

⁷Neurology Unit, Stroke Unit, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia, Italy

⁸European Stroke Organisation, Basel, Switzerland

⁹德国埃森 Alfried Krupp 医院神经科

¹⁰Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany

¹¹CNVT-CERVO et département de Neurologie, Hôpital Lariboisière, APHP Nord, Paris, France

通讯作者:

Dominique Hervé, Hôpital Lariboisière, National Referral Centre for Rare Vascular Diseases of the Brain and Eye (CERVO), 2 rue Ambroise Paré, Paris 75010, France.

电子邮箱: dominique.herve@aphp.fr

纠正 (2023 年 3 月) 在线更新第 66 页第 38 行 PICO 5 的文章, 将“0.13-1.01”纠正为“0.15-1.03”。

引言

烟雾血管病 (MMA) 是一种慢性脑血管疾病, 其特征为颈内动脉 (ICA) 床突上段及其主要分支的进行性双侧狭窄闭塞, 以及大脑深部区域出现脆性血管侧支网络 (在日本语言中被命名为“烟雾病”)。^{1,2} 尽管在全球范围内对 MMA 的认识不断提高, 但 MMA 仍被认为是一种罕见疾病。³ 在东亚国家, 尤其是日本 (发病率高达 0.54/100,000) 的发病率更高, 但在西方国家的发病率低 10 倍 (0.047–0.086/100,000)。^{4–7} 然而, MMA 在东亚以外地区可能被低估, 在欧洲可能成为一个日益严重的健康问题。⁸ MMA 通常被归类为烟雾病 (MMD), 当其具有遗传性 (即唐氏综合征、i 型神经纤维瘤病或镰状细胞病) 或获得性疾病 (即头颈部放疗) 相关时, 则被归类为特发性疾病或烟雾综合征 (MMS)。^{9–11} 最常见的临床特征是脑血管事件 (短暂性脑缺血发作-TIA、缺血性和出血性卒中以及蛛网膜下腔出血-SAH), 分别来自颅内 ICA 分叉的狭窄闭塞过程和脆弱的侧支血管破裂, 软脑膜吻合或相关的囊性动脉瘤^{9–13}。临床表现因年龄和种族而异: 成人可能出现短暂性或永久性脑缺血事件和颅内出血, 儿童主要表现为缺血事件, 而西方成人的出血率往往低于东亚患者^{6,7,10–12,14–16}。认知缺陷、偏头痛样发作、精神和运动障碍也是常见的疾病特征^{11,13}。尽管疾病的临床表现存在患者之间存在很大差异, 但 MMA 可快速进展, 导致重度残疾, 主要发生在儿童病例中, 但也见于成人中^{10,17,18}。MMA 的发病机制在很大程度上仍未知, 尽管血管生成因子和遗传易感性的不平衡被认为与病理生理学有关^{9,10,19}。遗传因素的作用得到了一些因素的支持, 包括 MMA 与遗传性疾病的相关性、东亚的高家族发病率和疾病的地理分布^{19–21}。特别是, *RNF213* 基因的变体 p.R4810K 具有很强的始祖效应, 在东亚 MMA 患者中发现, 但在西方患者中未发现, 而其他 *RNF213* 基因变体的作用^{20,22} 与疾病的相关性明显较低。^{23–30} MMA 的诊断是根据既定的血管造影诊断标准确诊的,^{31,32} 要求在 ICA 的第三部分和/或大脑前动脉和/或中动脉的近端部分存在双侧狭窄或闭塞, 以及在闭塞性或狭窄性病变附近形成脆弱的侧支血管网。^{31,32} 在不同比例的 MMA 患者中, 后循环 (主要是

大脑后动脉-PCA) 可能受累。尽管脑 MRI 和 MRA 越来越多地用于识别主要的 MMA 神经放射学标志, 但脑数字减影血管造影 (DSA) 仍然用于诊断确认, 但也用于侧支循环和血管状态评价。患者诊断工作通常包括通过经颅超声检查和灌注 CT 或 MRI (联合或不联合乙酰唑胺 [ACZ] 和/或 ACZ 单光子发射计算机断层扫描 [SPECT] 或定量 H₂[15O] 正电子发射断层扫描 [PET]) 进行的血流动力学评估和灌注成像评估。^{12,33,34} 尽管这些技术目前不仅用于评估疾病严重程度, 还用于确定手术适应症, 但尚未得到验证, 并且未提供术前和患者结局评估的标准化适应症。^{35–37}

迄今为止, 尚无限制 MMA 患者闭塞性动脉病变进展的治疗方法, 旨在降低进一步脑血管事件风险的策略采用了外科血运重建技术。^{38–40} 手术方法主要分为直接血运重建 (其中颞浅动脉 (STA)-颈外动脉 (ECA) 的分支-与大脑中动脉 (MCA) 或大脑前动脉 (ACA) 直接吻合) 和间接血运重建 (共生手术) (其中包含 ECA 分支 (硬脑膜、颞肌、帽状腱膜组织或颞浅动脉) 的组织与缺血性脑表面接触)。血运重建手术的潜在适应症包括缺血症状、局部脑血流量减少或灌注成像显示脑血管储备 (CVR) 减少。^{41–44} 此外, 尽管最近的荟萃分析表明手术血运重建对症状性 MMA 患者有效, 但最佳手术程序以及手术时机仍存在争议。通常, 手术方法的决定取决于神经外科医生的专业知识以及供体和受体动脉的状况。^{35,45} 因此, 尽管提出了一些护理途径,⁴² 但尚未就 MMA 的管理和治疗达成共识, 尤其是在欧洲患者中。

本指南的目的是提供指导卒中临床医生和研究人员在评估 MMA 诊断患者时确保最佳诊断和治疗管理策略的建议, 最终目的是降低卒中复发和长期残疾的风险。

方法

模块工作组的组成和批准

这些指南由欧洲卒中组织 (ESO) 发起。两名主席 (AB 和 DH)

选择组装和协调指南模块工作组 (MWG)。最后一组包括 10 名专家 (AB、NK、BF、FA、IC、ETL、PV、MZ、MK、DH)。全部

10 是对 MMA 有特殊兴趣的脑血管病专家。MWG 包括 6 名血管神经科医生、3 名神经外科医生和 1 名遗传学家。在 10 名 MWG 成员中，所有成员都在欧洲工作。两名方法学家 (SH、SL) 独立支持文献检索以及进行的数据提取、偏倚风险评估和荟萃分析。

ESO 指导委员会和执行委员会审查了所有 MWG 成员的知识 and 财务披露，并批准了小组的组成。所有 MWG 成员及其披露的完整详情见补充材料-表 1。

临床问题的开发和批准

本指导原则是根据 ESO 标准操作规程 (SOP)⁴⁶ (基于建议、评估、开发和评价分级 (GRADE) 框架) 制定的。⁴⁷ MWG 制定了最具临床意义的主题和相应问题列表。使用 PICO 方法 (人群、干预、对照和结局) 对问题进行格式化，并由两名外部评审员以及 ESO 指南委员会和执行委员会的成员进行审查。根据 GRADE 标准，MWG 成员将结局评定为：关键、重要或有限重要。关于结果的最终决定使用 Delphi 方法。每个 PICO 问题的结局评级结果包括在补充材料-表 2 中。

我们将其视为关键结局 (定义为“关键决策”)：任何卒中 (缺血性或出血性)、大卒中 (导致 mRS 3-5 定义的中度至重度残疾) 和残疾。我们确定为重要结局 (定义为“重要但对决策不关键”)：TIA、死亡和认知障碍。不利临床结局 (UCO) 一词包括所有关键和重要结局。

诊断标准

纳入指南时，应根据既定的血管造影诊断标准^{31,32} 进行 MMD 诊断，包括 ICA 或 ACA 或 MCA 近端部分存在狭窄或闭塞以及闭塞或狭窄病变附近动脉区域存在异常血管网。当患者出现 TIA、缺血性或出血性卒中、头痛、运动障碍或认知障碍时，认为患者有症状。仅在综合征病例 (MMS) 中考虑单侧表现。

人群选择、干预、对照和结果 (PICO)。MWG 制定了 9 个与 MMA 管理相关的 PICO 问题，包括与上述 6 个不同结果相关的几个子问题 (如适用)、与每个 PICO 相关的不同亚群和 PICO 标题问题中描述的子问题 (补充材料-表 2)。MWG 决定主要关注三种类型的干预：影像学评估、基因检测以及药物和手术治疗。对于 PICO5 和 PICO6，由于影响获益-风险平衡的关键因素在这两种情况下存在差异，因此将成人人群与儿童人群区分开来。事实上，MMA 的表达在儿童中主要是缺血性的，而在成人中也表现为脑出血。由于与脑血管尺寸和新生血管形成潜力相关的解剖因素 (似乎在儿童中更有效)，血运重建技术也存在差异。对于 PICO8，同意对问题措辞进行事后变更，以避免任何潜在的误解。本 PICO 的初步声明如下：“在 MMA 患者中，与早期和/或即刻手术相比，从急性脑血管事件到血运重建手术的 8 周时间间隔是否能降低无法保证的临床结局的风险？”我们选择 8 周时间不是作为固定标准，而是作为平均持续时间，来选择所有比较早期/即刻手术与晚期时间受益的研究。该选择是在定义 PICO 的早期过程中做出的，此时尚未进行文献检索。在实践中，为了确保选择所有关注的研究，我们未将“8 周”作为文献检索的标准。文献检索发现比较早期/即刻手术与延迟 6 周或 12 周后晚期手术的研究。这种 6 周或 12 周的延迟接近我们最初提出的 8 周平均延迟，这也是我们将这些研究纳入手册的原因。模块工作组同意将 PICO 的措辞变更如下：在 MMA 患者中，与早期和/或即刻手术相比，从急性脑血管事件到血运重建手术的最短时间间隔为 6 周或 12 周是否能降低不利临床结局的风险？

文献检索

对于每个 PICO 问题，由整体 MWG 和指南方法学家 (SL 和 SH) 开发、测试、优化和同意检索词。如果有经过验证的检索策略，则使用或改编该策略。如果最近有关于关注问题的相关系统性综述，则使用相应的检索策略和结果，并根据需要进行更新。检索策略见补充材料-文件 1。对文献进行了系统性综述，以收集证据来回答每个 PICO 问题。该检索由 ESO 执行

指导原则方法学家。对于每个 PICO 问题，检索了以下数据库：PUBMED、EMBASE 和 Cochrane Library，从每个数据库创建至 2022 年 2 月。我们还检索了综述文章的参考文献列表、作者的个人参考文献库和之前的其他相关记录指南。将检索结果加载到基于网络的 Covidence 平台（Health Innovation, Melbourne, Australia）中，由 MWG 进行评估。指定两名或两名以上 MWG 成员对 Covidence 注册的出版物标题和摘要进行独立筛选，然后评估确定为可能相关的研究全文。所有分歧均通过两名审查员或第三名 MWG 成员的讨论解决。我们优先考虑随机对照试验（RCT），但由于数据有限，我们还考虑了健康登记数据分析、大型观察性研究和观察性研究的系统综述或荟萃分析。仅选择了超过 40 名儿科受试者和超过 30 名成人 MMA 受试者的观察性研究进行循证推荐。定义了这些不同的阈值，以获得分布接近一般人群中观察到的分布的样本（中心极限定理），并尽可能减少小样本量的偏倚。⁴⁸ 考虑到非常有限的证据，对于 MMS 的同质样本，该阈值降低至 20 名参与者。我们仅考虑了人体研究，其中完整文章以英文提供。会议摘要（口头或海报）被排除在外。

数据分析

由 ESO 方法学家（SH 和 SL）独立进行数据提取和分析。采用 DerSimonian 和 Laird（随机效应）方法，采用 Review Manager (RevMan) 版进行荟萃分析 5.4.1 软件 (Cochrane)。⁴⁹ 我们预期在人群特征、干预类型和设置方面异质性的概率很高，因此，选择随机效应模型而不是固定效应模型。使用汇总效应估计值和 95% 置信区间 (CI) 总结荟萃分析结果。使用 I^2 统计量评估研究间的统计学异质性，并分类为中度 ($I^2 \leq 30\%$)，显著 ($I^2 \leq 50\%$) 或相当大 ($I^2 \leq 75\%$)。⁵⁰ 适当时，根据人群（缺血性或出血性 MMD）进行亚组分析，和年龄组（成人或儿童）。每个 PICO 的 MWG 成员独立评价每个荟萃分析结果的有效性。

证据质量评价和建议制定

由方法学家使用 Cochrane 协作网偏倚风险工具独立评估偏倚风险

(RoB 2) 用于随机试验，ROBINS-I 工具用于非随机研究。^{51,52}

将数据分析结果导入 GRADEpro 指南开发工具 (McMaster University, 2015；由 Evidence Prime, Inc. 开发)。对于每个 PICO 问题和每个结局，考虑了以下内容：基于可用评价类型的偏倚风险（随机或观察性研究）；对结果不一致的考虑；证据的间接性、结果的不精密度和其他可能的偏倚。生成了 GRADE 证据概况/结果总结表，并用于编写建议。⁴⁷ “循证建议”基于 GRADE 方法。根据 GRADE 证据特征和 ESO-SOP 确定建议的方向、强度和制定。^{46,47}

最后，当 PICO 小组认为现有证据不足以提供循证建议以及常规临床实践需要实践指导时，添加专家共识声明。专家共识声明基于所有 MWG 专家成员的投票。遗传学家 ETL 由于个人专业经验，未参与临床相关问题的投票。重要的是，这些专家共识声明不应被视为循证建议。专家共识声明总结见补充材料-表 3。

文件起草、修订和批准

根据更新的 ESO SOP⁴⁶，每个 PICO 问题在不同的章节中进行了讨论。首先，“当前证据的分析”总结了当前的病理生理学考虑因素，然后总结和讨论了已确定的 RCT 和其他研究的结果。其次，当需要第一部分中提到的研究的更多详细信息以提供关于纳入研究的关键亚组分析、正在进行或未来的 RCT 以及可以提供该主题的重要临床指导的其他研究的信息时，添加“附加信息”。第三，当 MWG 认为没有足够的证据为日常临床实践需要实际指导的情况提供循证建议时，添加“专家共识声明”段落。概要表（表 1）包括所有建议和专家共识声明。所有 MWG 成员多次审查指南文件，并建议使用 Delphi 方法修改共识专家声明措辞，直至达成一致。最终提交的文件由两名外部评审员、两名 ESO 指南委员会成员和一名执行委员会成员进行同行评审。

表 1. 所有建议和专家共识声明的概要表。

建议	专家共识声明
PICO 1 在烟雾血管病变 (MMA) 患者中, 与无血液动力学评估相比, 血液动力学评估 (通过 CT、MRI、SPECT、PET 和超声) 是否能改善不利结局风险较高患者的识别? 循证建议 在 MMA 患者中, 由于缺乏特定的比较研究和异质人群 (即手术和未手术患者; 评估采用的方法不同等), 进行血液动力学评估的优缺点始终存在不确定性。 证据质量: - 推荐强度: -	专家共识声明 对于所有 MMA 患者, 我们建议在诊断检查期间进行血液动力学评估, 以帮助决策。收集这些数据进行分析可能有助于指导未来在这种罕见疾病中的决策。投票 9/9。 在无症状 MMA 患者和症状与血流动力学触发因素无明确相关性的患者中, 应进行血流动力学评估以确定有卒中风险的半球。投票 9/9。 对于一个脑动脉区域内有明确血流动力学触发的 TIA 或分水岭卒中的患者, 应考虑进行灌注研究以确定其他血流动力学受损但无症状的脑区域。投票 9/9。 对于所有将进行脑灌注的患者, 我们建议根据个体机构使用最熟悉和可用的成像方法。投票 9/9。
PICO 2 在烟雾性血管病 (MMA) 患者中, 与未评估相比, 后循环受累评估是否能改善不利结局风险较高患者的识别? 循证建议 在 MMA 患者中, 基于当前证据, 由于缺乏具体的比较研究和异质人群 (即手术和未手术患者; 用于评估的不同方法等)。 证据质量: - 推荐强度: -	专家共识声明 在所有儿童 MMA 患者中, 我们建议评估 PCA 或后循环受累 (尤其是 5 岁以下儿童), 以确定卒中和认知障碍风险较高的患者。投票 9/9。 在成人 MMA 患者中, 我们建议评估 PCA 或后循环受累, 以确定有缺血性或出血性卒中风险的患者。投票 9/9。
PICO 3 在烟雾血管病患者中, 与无基因检测相比, RNF213 易感变体的基因检测是否能改善不利结局风险较高患者的识别? 循证建议 由于缺乏特定的比较研究和缺乏主要在欧洲患者中的数据, 对 RNF213 p.R4810K 进行变体筛查的优缺点仍存在不确定性。 证据质量: - 推荐强度: -	专家共识声明 在 MMA 患者中, 无论种族如何, 我们建议不对 RNF213 p.R4810K 进行系统变异筛查。投票 8/10。
PICO 4 在烟雾性血管病患者中, 抗血小板治疗 (任何可能的方案) 与无抗血小板治疗相比是否可降低不利临床结局的风险? 循证建议 在 MMA 患者中, 长期抗血小板治疗的获益和风险存在持续不确定性。 证据质量非常低 o 推荐强度: -	专家共识声明 在非出血性 MMA 患者中, 我们建议使用长期抗血小板治疗来降低栓塞性卒中的风险, 而不会增加出血性卒中的风险。投票 9/9。
PICO 5 在烟雾血管病患者中, 血运重建手术与不手术相比是否能降低不利临床结局的风险? 循证建议 成人患者 在出血表现的成人 MMA 患者中, 我们建议在脑血流动力学受损和存在脉络膜侧支循环的情况下进行血运重建手术 (仅有直接 STA-MCA 旁路的证据)。 证据质量: 低 o 推荐强度: 弱干预? 在缺血性表现的成人 MMA 患者中, 脑血运重建的风险和获益存在持续不确定性。 证据质量: 非常低 o 推荐强度: - 在成人无症状 MMA 患者中, 脑血运重建的风险和受益存在持续不确定性。 证据质量: 非常低 o 推荐强度: - 儿童患者 在儿科患者中, 脑血运重建的风险和受益存在持续的不确定性。 证据质量: 非常低 o 推荐强度: -	专家共识声明 成人患者 在缺血性表现的成人 MMA 患者中, 我们建议在出现临床症状和/或血流动力学损害的影像学标志物时考虑血运重建手术。投票 9/9。 在成人无症状 MMA 患者中, 我们建议考虑保守治疗, 但脑血流动力学损害和同一脑区无症状缺血性病变的患者除外。投票 9/9。 在有症状和无症状的成人 MMA 患者中, 我们建议在转诊中心由在手术血运重建技术方面具有丰富经验的神经外科医师进行手术血运重建。投票 9/9。 儿童患者 在儿童 MMA 患者中, 我们建议在有持续缺血症状或脑血流动力学损害证据的情况下进行血运重建手术。投票 9/9。 在复发性 TIA 或复发性缺血性卒中的儿童 MMA 患者中, 我们建议早期血运重建手术, 大面积缺血性病变除外。投票 9/9。 在儿科 MMA 患者中, 我们建议在转诊中心由在外科血运重建技术方面具有丰富经验的神经外科医师进行外科血运重建。投票 9/9。

(续)

表 1. (续)

建议	专家共识声明
PICO 6 在烟雾性血管病患者中，与单纯间接血运重建相比，直接或联合血运重建技术是否可降低不利临床结局的风险？ 循证建议 成人患者 在缺血性表现的成人 MMA 患者中，联合治疗相对于间接脑血运重建策略的优效性仍存在不确定性。 证据质量：非常低 ϕ 推荐强度：- 儿童患者 在儿科 MMA 患者中，联合脑血运重建相对于间接血运重建的优效性存在持续不确定性 证据质量：非常低 ϕ 推荐强度：-	专家共识声明 成人患者 在成人 MMA 患者中，我们建议直接/联合血运重建，而不是间接策略，以降低卒中风险。 儿童患者 在儿科 MMA 患者中，我们建议在技术上可能的情况下联合血运重建而不是间接策略，以降低短期卒中风险。
PICO 7 在烟雾血管病患者中，与血运重建术期间继续抗血小板治疗相比，停药是否会增加不利临床结局的风险？ 循证建议 在接受血运重建手术治疗的 MMA 患者中，围手术期抗血小板治疗的受益和风险存在持续不确定性。 证据质量：- 推荐强度：-	专家共识声明 对于 MMA 患者，我们认为，在旁路移植术期间，继续抗血小板治疗作为单药治疗（阿司匹林）是安全的。但在停药，我们建议在术后 1-7 天重新开始抗血小板治疗，具体取决于术后 CT 扫描。投票 9/9。 在双联抗血小板治疗（阿司匹林 + 氯吡格雷或其他抗血小板药物）的情况下，我们建议在手术前 7 天停用氯吡格雷或其他第二种抗血小板治疗。投票 9/9。
PICO 8 在 MMA 患者中，与早期和/或即刻手术相比，从急性脑血管事件至血运重建手术的最短时间间隔为 6 周或 12 周是否能降低不利临床结局的风险？ 循证建议 由于缺乏特定的比较研究和同质性人群研究，早期或延迟手术的受益和风险存在持续的不确定性。 证据质量：- 推荐强度：-	专家共识声明 在 MMA 患者中，我们建议在 MMA 患者进行手术前，从急性脑血管事件开始等待 6-12 周，以降低术后并发症的发生率。投票 9/9。 在 MMA 患者中，我们建议在等待手术时避免脱水、发热和过度通气以及低血压等触发因素。投票 9/9。 在 MMA 患者中，我们建议等待手术的儿童应与进一步卒中的风险进行平衡。投票 9/9。 在 MMA 患者中，我们建议儿科患者可考虑早期手术，尤其是复发性 TIA、单次或复发性缺血性卒中伴快速和完全临床恢复的患者。投票 9/9。
PICO 9 在手术和保守治疗患者中，与无随访评估相比，长期随访神经影像学评估是否会改变药物或手术治疗方面的临床实践？ 循证建议 基于当前证据，提供系统随访评估的优缺点存在持续的不确定性 证据质量：- 推荐强度：-	专家共识声明 在 MMA 患者中，我们建议神经影像学随访不仅限于术后手术疗效评价，还应包括长期随访，以评价血管病变的进展。投票 9/9。 在最初诊断为单侧 MMA 的患者中，应进行神经影像学评估以早期检测进展。投票 9/9。 在 MMA 保守治疗患者中（无症状和有症状患者，伴或不伴血液动力学损害），应进行神经影像学评估。投票 9/9。 在 MMA 患者中，神经影像学随访应至少包括 MRI-MRA 和血液动力学评价（MR 灌注、PET、SPECT）。在经验丰富的医生手中，经颅多普勒超声可能是有用的。投票 9/9。 在 MMA 患者中，当怀疑血管改变并做出治疗决策或当非侵入性技术尚无定论时，应优先进行 DSA。投票 9/9。 随访评估的时间不能严格建议，应个体化。投票 9/9。

结果

PICO 1：在 MMA 患者中，与无血液动力学评估相比，通过（CT、MRI、SPECT、PET 和超声）进行血液动力学评估是否能改善不利结局风险较高患者的识别？

当前证据分析。文献检索未发现专门评价血液动力学状态（通过 CT 灌注、MRI 灌注、PET、SPECT 或多普勒超声）评估与未评估在识别不利临床结局（UCO）风险较高患者方面的有效性的 RCT 和比较研究。

其他信息。关于 MMA 自然病程的科学数据在东亚人中很少，在高加索人群中更罕见，尤其是欧洲人。美国和德国的既往回顾性研究显示，在 49 例成人患者的前瞻性研究中，5 年内首次卒中后脑血管事件复发的风险为 80%-82%^{53,54}，而在 3.7 年的时间范围内，该值仅为 10.2%，其中超过一半的患者在基线时有卒中⁵⁵。灌注研究已在许多回顾性研究中显示可识别有血友病性卒中风险的 MMA 患者⁵⁶⁻⁶¹。Hervé 等人前瞻性随访了 90 例接受保守治疗的多种族 MMD 和 MMS 患者，为期

42.8 个月。⁴³ 在这些患者中，通过乙酰唑胺-99mTc-HMPAO-SPECT 评估的 CVR 受损以及东亚血统和 TIA 病史被确定为卒中的独立预测因素，卒中或无症状性缺血或出血性病灶的年风险从 0.5% 增加至 20%。⁴³ 其他回顾性数据表明，即使在没有症状或血流动力学受损的成像标志物的情况下，脑灌注成像也可用于识别有卒中风险的患者，这些患者之前仅有头痛或分水岭区域外有缺血性病灶。⁶²⁻⁶⁵

关于无症状 MMA，仅从少数研究中获得了自然病程数据，由于“无症状”定义不一致和随访期短而产生偏倚。⁶⁶ 在 40 例东亚无症状患者的小型队列研究中，灌注研究（Xenon CT、SPECT、PET）在 40% 的大脑半球中检测到脑血流动力学损害，但在保守治疗患者中与疾病进展无关。⁶⁷ 在东亚“无症状”受试者（定义为无缺血事件或脑损伤）中进行的另一项研究发现 TIA 与 CVR 降低之间存在显著相关性（ $p < 0.001$ ，对数秩检验），而 Yang 等人⁶² 发现 42 名无症状 MMD 患者的初始 CVR 降低与疾病进展之间存在显著关系（ $p = 0.05$ ）。

患者平均随访 37.3 个月。在本研究中，疾病进展定义为在随访期间发生任何神经系统症状或 MRI 上的无症状病变或 CVR 恶化。

MMA 也是出血性卒中的原因。在 200 例欧洲白人患者的队列中，9.5% 的患者有出血表现。¹⁴ 在日本成人 Moyamoya (JAM) 试验的补充分析中，前瞻性地发现 SPECT 的 CVR 降低是后续出血的独立风险因素（HR 5.37，95%CI 1.07-27.02）。⁶¹ 在东亚，还发现出血风险复发与 99mTc-HMPAO-SPECT 测量的基础灌注减少有关。⁶⁸ 然而，由于 MMA 出血主要是由脆弱的侧支系统引起的，因此单独的灌注研究并不总是可靠的结局预测因素。^{69,70}

关于血液动力学损伤对认知的影响，在 53 例日本患者中发现通过 SPECT 测量的特定脑区长期低灌注与几个认知域的损伤相关（ $p < 0.01$ ）。⁷¹ 在欧洲白人患者中，Roder 等人发现认知功能障碍综合征与右侧 MCA 区域 ACZ 激发 H215OPET 中检测到的 CVR 受损显著相关⁷² 在主要为欧洲白人患者中，在左侧（0.0124）或右侧（ $p = 0.0145$ ）MCA 区域观察到灌注缺陷的情况下，症状自评量表-90-R 中评估的精神质显著更频繁。⁷³

许多研究表明，在东亚和白种人患者中，旁路手术后灌注评估几乎在所有血液动力学评估方法（包括 CT 灌注、Xenon CT、灌注加权成像（PWI）、乙酰唑胺-99mTc-HMPAO-SPECT 和 ACZ 激发 PET）中均得到改善。^{57,58,74-77} 已知通过吸入高碳酸常氧气体进行经颅多普勒超声检查评估血管舒缩反应性也可反映 CVR，从而允许对 MMA 进行术前和术后血液动力学评估。^{54,57,78}

总体而言，基于当前文献，尚不可能确定 MMA 风险分层的最佳血液动力学评价技术，每种可用的灌注成像模式都有其优势和劣势。使用 $H_2^{15}O$ 、 $^{15}O_2$ 或 $C^{15}O_2$ 作为示踪剂的 PET 似乎具有最大的临床效用，因为其允许定量评估，并且可用于评估氧摄取分数（OEF）、脑氧代谢率（CMRO2）和 CVR 能力。⁷⁹⁻⁸¹ 这种模式的常规和广泛使用受到硬件可用性、高成本和测量时间长度的限制。使用 99mTc-ECD、99mTc-HMPAO 和 123I-IMP 作为示踪剂的 SPECT 也被视为评估局部 CBF 和 CO_2 或乙酰唑胺激发的 CVR 能力的参考标准技术，但发现了这种灌注模式。

证。 82-85

推荐强度：-

其他信息。尽管 MMA 更常被认为是前循环疾病，但由于以下原因，累及后循环（主要是大脑后动脉 (PCA)）已越来越成为人们关注的问题。

在 574 张血管造影片的回溯性分析中，30% 的东亚成人 MMA 患者存在 PCA 受累，出血是最常见的表现。此外，观察到 PCA 受累患者的后循环梗死风险显著高于无 PCA 受累患者。⁹⁴Noh 等人⁶⁰评估了 104 例缺血性卒中或 TIA 的成人 MMA 患者，中位随访时间为 29 个月。血运重建手术 45 例。在非手术治疗 MMA 患者中，PCA 狭窄 (HR = 17.53, 95%CI 2.02-152.43) 被确定为缺血性卒中复发的预测因子 (第 1 年为 1.6%，第 5 年为 11.8%)，但在手术治疗 MMA 患者中并非如此，表明手术血运重建具有保护作用。

此外，通过形成脆弱的丘脑穿支和脉络膜侧支 PCA 受累似乎是后部出血的独立因素。⁹⁵此外，后部出血是 MMA 再出血的重要预测因素。⁹⁶Funaki 等人⁹⁷在对 75 例患者的 75 个出血半球的 JAM 试验的补充分析中显示，24 个 (32%) 出血半球累及 PCA，并在单变量和多变量分析中发现该特征与后部出血相关。此外，脉络膜血管翳的存在与后出血相关，出血点和脉络膜动脉解剖分布之间具有良好的地形学对应关系。

除了作为卒中的重要风险变量和基线时较差的临床结局外，在计划血运重建手术时，PCA 的参与也很重要。Park 等人表明 PCA 参与是术前卒中和 TIA 成人患者围手术期和术后卒中 (术后 15 天内) 的独立风险因素。⁹⁸Muraoka 等人表明儿童也是如此。⁹⁹

循证建议

在 MMA 患者中，基于目前的证据，由于缺乏具体的比较研究和异质人群 (即手术和未手术患者；用于评估的不同方法等)。证据质量：-
推荐强度：-

专家共识声明

在所有儿童 MMA 患者中，我们建议评估 PCA 或后循环受累 (尤其是 5 岁以下儿童)，以确定卒中和认知障碍风险较高的患者。投票 9/9。
在成人 MMA 患者中，我们建议评估 PCA 或后循环受累，以确定有缺血性或出血性卒中风险的患者。投票 9/9。

PICO 3：在 MMA 患者中，与无基因检测相比，RNF213 易感变体的基因检测是否能改善不利结局风险较高患者的识别？

当前证据分析。文献检索未发现任何专门比较 RNF213 基因遗传变异基因检测与无基因检测的研究，以改善 UCO 高风险患者的识别。

其他信息。在日本患者中报告了 MMD 与 17q25.3¹⁰⁰ 位点之间的相关性，尤其是与 RNF213 基因 (p.R4810K 或 p.R4859K) 中的单个错义突变相关。¹⁰¹ 在 95.1% 的家族性 MMD 病例和 79.2% 的散发性 MMD 病例中检测到该 p.R4810K(c.14576G >a) 变异，or 为 259 (p<0.001)。¹⁰¹RNF213 基因参与 MMA 发病的确切病理生理机制仍不清楚。然而，在约 20% 的颅内大动脉狭窄以及 0.4%-2% 的日本对照中也发现了 p.R4810K。¹⁰² 先前的作者发现，该变体的纯合子携带者更常发生早期发作、梗死 (最初表现) 和 PCA 受累改变。¹⁰¹ 在另一项研究中，这些患者也更常有 MMA 家族史、早期发作 (<5 年)、诊断时的脑梗死和 1 年随访时的认知障碍。¹⁰³ 尽管我们没有发现评估基因检测可能获益的比较研究，现有研究未显示 RNF213 杂合 p.R4810K 变体与任何结果之间存在任何相关性。特别是，对 3 篇论文进行了评价，但在分析中未予以考虑。Hara 等人的第一篇论文。在 129 例日本儿童 MMD 患者 (发病年龄 ≥15 岁) 的回顾性研究中，研究了 p.R.4810K 变异的作用。¹⁰⁴ 纯合子或杂合子或 RNF213p.R4810K 变异几乎存在于 80% 的患者中。1 年随访后，作者未发现杂合子 p. R4810K 基因型与临床手术和非手术结局之间存在任何显著相关性。与野生型相比，p.R.4810K 变体纯合性和杂合性患者的良好手术结局更常见，但差异不显著 (90.9%vs 92.2%vs 76.5%；p=0.166)。另一项回顾性队列研究在 94 例接受直接或联合旁路移植术进行血运重建的 MMD 日本患者中评价了 p.R4810K 基因型与随访 100 个月 (30-219 个月) 后结局之间的关系。¹⁰⁵ 在 94 例 MMD 患者的 69 例 (73.4%) 中检测到 RNF213 基因 p.R4810K(c.14429G >a) 变体。分别在 5 例和 64 例患者中发现了纯合子 (A/A) 和杂合子变异 (A/G)。作者未观察到以下方面的差异

除 a/G 患者 TIA 频率略高于 G/G 患者外，关于基线特征的基因型。所有患者均行手术血运重建。这些基因型在围手术期和随访期卒中发生或卒中生存率和功能不良频率方面无显著差异。最后，Wang 等回顾性评价了 2545 例接受手术血运重建治疗的中国 MMD 患者的基因型（中位随访持续时间：32 个月）。其中 627 例 (24.63%) 患者为 GA，10 例 (0.39%) 患者为 AA p.R4810K 基因型。使用多变量 Cox 分析，他们在末次随访访视时未发现 p.R4810K 变异与卒中或不良神经系统结局之间存在任何相关性。

在西方 MMA 患者中，不存在 p.R4810K RNF213 变体¹⁰²，但位于 E3 连接酶结构域的其他 RNF213 易感变体与 MMA 相关。其外显率尚不清楚，缺乏关于这些变异对临床结局影响的证据。然而，最近在严重的婴儿型 MA 病例中报告了位于 E3 连接酶的新生 RNF213 基因突变^{27-29,106}。肝脏、肾脏和皮肤的临床表现通常与这些婴儿的脑血管表现相关，导致诊断延迟和不必要的检查。

循证建议

在 MMA 患者中，由于缺乏特定的比较研究和缺乏主要在欧洲患者中的数据，进行 RNF213 p.R4810K 变体筛查的优缺点存在持续的不确定性。

证据质量：-

推荐强度：-

专家共识声明

在 MMA 患者中，无论种族如何，我们建议不对 RNF213 p.R4810K 进行系统变异筛查。投票 8/10。

PICO 4：在 MMA 患者中，与无抗血小板治疗相比，抗血小板治疗（任何可能的方案）是否能降低不利临床结局的风险？

当前证据分析。文献检索未发现专门分析抗血小板治疗与无抗血小板治疗效果的 RCT。然而，我们发现观察性研究为本 PICO 提供了相关信息。

抗血小板药物通常在 MMA 的两种情况下处方：非手术 MMA 患者旨在减少缺血事件，手术治疗患者旨在降低围手术期潜在风险

长期随访中的并发症以及缺血性卒中。然而，MMA 也可能出现大脑出血，这是对抗血小板药物处方的主要恐惧之一，如国际专家的不同调查所示。¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

很少有研究评价接受抗血小板治疗的患者发生任何卒中的风险。由于提供的人群数据的异质性，无法对该结局进行荟萃分析（Pang 等人¹¹⁰评估了个体大脑半球，Ye 等人¹¹¹评估了患者）。第一项研究发现，在平均随访 62 个月后，脑梗死（抗血小板治疗组 2.3%vs 保守治疗组 2.3%）或出血（抗血小板治疗组 5.9%vs 保守治疗组 7.8%）的风险没有显著差异。¹¹⁰ 另一方面，Ye 等人¹¹¹报告，在倾向性评分匹配和平均随访 33 个月后，与保守或手术治疗 (8.4%) 相比，接受抗血小板治疗的患者组缺血性卒中显著减少 (5.6%)。¹¹¹ 其他队列研究已经探讨了抗血小板药物对卒中复发风险的影响。日本烟雾病研究委员会的登记研究发现，在 344 例在入组前 10 年内首次发生 TIA 或脑梗死的 MMD 患者队列中，抗血小板药物对卒中复发率没有影响 (2.9%/5 年 vs 1.6%/5 年)。¹¹² 有趣的是，在非抗血小板治疗组中出血性卒中复发率显著更高 (4.2%/5 年 vs 0%/5 年)。¹¹² 另一方面，国际儿童卒中研究是对一项国际多中心登记研究的回顾性分析，该研究共纳入了 174 例儿童 > 28 天 MMD 患者（其中 90% 最初表现为缺血性卒中）在中位随访 13 个月期间报告了 20% 的卒中复发，在有或无卒中复发的患者中，抗血小板治疗没有任何差异。¹¹³

关于残疾（定义为 mRS > 2-5），Ye 等人发现在平均随访 33 个月后，抗血小板治疗组患者与保守/手术组相比没有显著差异 (22.6%vs 26.4%)。¹¹¹ J-ASPECT 研究在来自日本全国登记研究的倾向性匹配分析中得出结论，院前抗血小板治疗与非出血性 MMA 患者入院时的良好功能状态（定义为 mRS 0-1）显著相关（OR 校正协变量 3.82；95%CI 1.22-11.99）。¹¹⁴

最后，只有两项研究提供了与接受抗血小板治疗的 MMA 患者的死亡率结局相关的数据，而未提供抗血小板治疗。^{111,115} Ye 等人发现在平均 33 个月的随访期后，接受抗血小板治疗组 (3.77%) 的死亡频率高于未接受抗血小板治疗的保守或手术治疗患者组 (0.94%)。¹¹¹ Seo 等人一项更大型和更长时间的研究中，结论是抗血小板治疗与

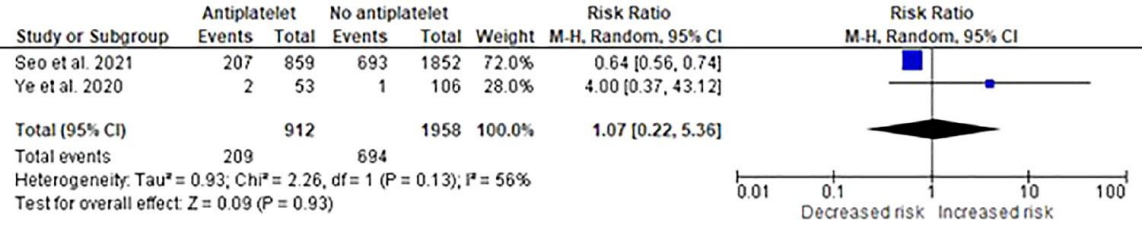


图 1.荟萃分析 (PICO 4) 显示了抗血小板使用者与非使用者的死亡风险。

表 2.PICO 4 的证据等级。在烟雾性血管病患者中，与无抗血小板治疗相比，抗血小板治疗（任何可能的方案）是否可降低不利临床结局的风险？

确定性评估				编号	患者人数	影响	确定性
研究设计风险				重大	安慰剂	相对	重要性
编号/				绝对值 (95%			
				CI)			
研究	偏倚	考虑卒中					
随访期间死亡							

2	观察性严重 ^a 非严重 ^b	严重 ^c	无	209/912 694/1958 RR 1.07 (22.9%) (35.4%) (0.22- 5.36)	25 个以上 1000 (从 276 极低 更少至 1000)	重要信息
	研究					

CI：置信区间；RR：相对风险。

^a 纳入的研究本质上是观察性的，具有中度偏倚风险。

^b 随访期的变化。

^c 置信区间较宽。

GRADE 工作组证据等级：

低确定性：真实效应可能与估计效应存在显著差异。

在多变量模型中，总随访 163,347 人年后死亡风险降低 (HR 0.77；95%CI 0.70-0.84)。¹¹⁵ 然而，我们的荟萃分析 (图 1) (包括 2870 例 MMD 患者) 发现抗血小板治疗对死亡风险无显著影响，汇总相对风险为 1.07(95%CI：0.22-5.36)。^{111,115} 由于担心效应估计中的偏倚、异质性和不精密度风险，GRADE 在该估计中评价的确定性非常低 (表 2；图 1 和补充材料-表 4)。

其他信息。在 MMA 的治疗策略中，必须平衡三大风险：血液动力学缺血事件、由于烟雾血管脆弱导致的出血风险和栓塞性卒中。关于后者，有一些研究描述了使用经颅多普勒在 MMA 患者中发现微栓子信号 (MES) 或高强度瞬态信号 (HITS)，¹¹⁶⁻¹¹⁸ 这可能代表栓塞风险。¹¹⁹ 一项在小规模 MMA 人群中进行的回顾性研究观察到抗血小板给药或方案改变后 MES 减少。¹²⁰ 在 MMA 患者的手术过程中甚至可以看到直接栓塞。¹²¹ 评估抗血小板药物的类型，本分析纳入的研究中最常用的药物是阿司匹林、氯吡格雷或西洛他唑单药治疗，只有少数患者接受双联抗血小板治疗。^{93,110,115} 由于该 PICO 问题的文献检索侧重于比较抗血小板治疗与无抗血小板治疗，因此我们未检索到任何随机临床试验。

疗效比较重点。一些观察性研究提供了按使用的抗血小板药物分层的亚组分析，一些研究报告与药物效力相关的结果无差异¹¹⁰，而其他研究表明西洛他唑降低死亡率的幅度大于其他抗血小板药物。¹¹⁵

本分析中纳入的研究中只有一项专门分析了 5308 例最初表现为脑出血的 MMD 患者队列中抗血小板治疗的效果，其中 4008 例接受了抗血小板药物治疗。¹¹⁵ 有趣的是，Cox 回归分析显示，在既往发生过出血性卒中的患者队列中，使用阿司匹林 (0.49；95%CI 0.32-0.75)、西洛他唑 (0.40；95%CI 0.30-0.53) 或氯吡格雷 (0.57；95%CI 0.46-0.71) 与无抗血小板治疗相比。¹¹⁵

循证建议

在 MMA 患者中，长期抗血小板治疗的获益和风险仍存在不确定性。

证据质量：非常低^δ

推荐强度：-

专家共识声明

在非出血性 MMA 患者中，我们建议使用长期抗血小板治疗来降低栓塞性卒中的风险，而不会增加出血性卒中的风险。投票 9/9。

PICO5：在 MMA 患者中，与不手术相比，血运重建手术是否能降低不利临床结局的风险？

成人患者

当前证据分析。我们确定了一项已完成的 RCT，即 JAM 试验，该试验旨在比较直接血运重建与最佳药物治疗在出血表现的成人 MMD 中的应用。¹²²这是一项多中心、随机对照、开放性研究（表 3，等级特征和表 4，偏倚风险评估）。年龄在 16-65 岁之间且在入选前 12 个月内有颅内、脑室内或蛛网膜下腔出血史的功能独立的成人患者符合条件。排除入组前舒张压 > 110 mmHg 或接受颅外-颅内旁路手术的患者。JAM 试验纳入了 80 例患者，随机分配受试者接受保守治疗或双侧颅外-颅内直接旁路术（每侧均在入组后 3 个月内进行）。意向治疗人群包括手术组 42 例患者和保守组 38 例患者。手术组有 1 例方案违背，1 例患者接受一侧直接旁路术，另一侧间接旁路术。为了增加事件数量和功效，主要结局是由复发性出血、导致显著发病率、死亡率或其他医学原因显著发病率的完全卒中或非手术患者需要颅内外旁路术定义的复合终点。在平均随访 4.32 年期间，手术组 6 例 (14.3%) 患者和非手术组 13 例 (34.2%) 患者发生主要复合终点 (HR：0.39[95%CI，0.15–1.03]， $p = 0.057$)。对数秩检验显示手术组的主要终点风险显著低于非手术组 (3.2%/年 vs 8.2%/年； $p = 0.048$)。这些结果差异可能与研究纳入的样本量较小有关。最初计算的样本量 ($n = 160$) 是基于以下假设：非手术组的不良神经系统事件发生率为 8%/年，手术组为 4%/年（检测两组之间的差异，显著性水平为 0.05）。由于合格患者数量低于预期，最终将样本量设定为 80 例（基于手术组的事件发生率 < 2.8%）。在 8 例患者 (9.5%) 中观察到围手术期并发症，包括高灌注综合征、TIA、癫痫发作、头皮褥疮和皮下引流管撕裂。除 1 例并发症外，所有并发症均为一过性。围手术期并发症发生率较低（主要包括一过性事件）可能部分与参与研究的所有 MMD 中心的颅内外旁路术经验相关

试验并提出在现场进行充分培训的重要性。

在缺血性表现的患者中，我们的系统综述未发现血运重建手术疗效和安全性的随机数据。仅发现了 5 项比较性观察性研究，其数据可用于该亚组患者的荟萃分析^{60,111,123–125}。与保守治疗相比，在接受血运重建手术的缺血性 MMD 成人患者中发现卒中发生率降低，合并相对风险为 0.54(95%CI：0.28–1.01)， $p = 0.06$ （图 2）。

然而，重要的是要考虑到这些研究大多是回顾性的，在单中心进行，缺乏匹配的对照组。手术适应症由每名外科医生决定，并基于可变的临床或成像参数，解释了为什么在所有研究中，手术组和保守组之间的人口统计学和临床特征不同。此外，血运重建手术和保守治疗以及随访未标准化。这些事实强调了解释数据时需要考虑的证据等级（表 3，等级特征，补充材料-表 5）。

关于无 TIA 或卒中史的 MMD 患者，我们对文献的系统综述仅确定了一项具有不同成人数据集的观察性比较研究。在 40 例患者中，36 例患者接受保守治疗，4 例患者接受间接手术血运重建。在 32 个月的中位随访期内，没有患者发生卒中，3 例保守治疗患者发生 TIA，这与 SPECT 成像显示的 CVR 降低相关。⁶⁶在无症状 MMD 患者中，关于恶化和手术血运重建的潜在获益的自然史、临床和成像预测因素仍有待澄清。正在进行的日本 AMORE 登记研究可能阐明该亚组患者的长期预后¹²⁶

其他信息。很少有前瞻性研究对非手术患者进行预测，以确定脑血管并发症风险较高的患者亚组，帮助决定手术血运重建。关于存在出血的患者，使用非手术组 37 例患者的 5 年随访数据对 JAM 试验进行的一项辅助前瞻性队列研究表明，脉络膜吻合可能是出血性 MMD¹²⁷再出血的独立预测因素。在该研究中，脉络膜吻合阳性组的再出血发生率（13.1%/年）显著高于阴性组（0.3%/年， $p = 0.008$ ）。此外，在阳性组中，10 例患者中的 7 例的血肿位于脉络膜动脉区域，表明脉络膜吻合的存在与再出血的发生之间存在因果关系。同一文件中的另一项补充分析

表 3.PICO 5 的证据等级。在烟雾血管病患者中，血运重建手术与不手术相比是否能降低不利临床结局的风险？

确定性评估	研究设计	偏倚风险	不一致性	间接性	不精密度	其他	编号	患者人数	影响	确定性	重要性		
编号/研究						考虑事项	干预	对照药物	相对 (95%CI)	绝对 (95%CI)			
复发性出血（出血性 MMD 人群）-HR，未校正分析													
1	随机试验	严重 ^a	不严重		非严重	严重 ^b	无	5/42 (11.9%)	12/38 (31.6%)	HR 0.36 (0.12-1.01)	每次减少 188 1000（从 271 个减少到 3 个以上）	低	关键
任何卒中（缺血性 MMD 人群）													
5	观察性研究	严重 ^c	严重 ^d		严重 ^e	非严重 ^e	无	64/611(10.5%)	47/344(13.7%)	RR 0.54 (0.28-1.01)	每次减少 63 1000（从 98 个减少到 1 个以上）	极低	关键
残疾（缺血性 MMD 人群）													
1	观察性研究	严重 ^f	不严重		不严重	非常严重 ^g	无	7/53 (13.2%)	19/106 (17.9%)	RR 0.74 (0.33-1.64)	每次减少 47 1000（从 120 少于 115 更多）	关键	极低

CI：置信区间；HR：风险比；MMD：烟雾病；RR：相对风险。
^a 偏倚风险高，因为评估者未对分配设盲。
^b 未达到最佳信息大小（事件较少和样本量较小），置信区间触及无影响线。
^c 纳入的研究本质上是观察性的，具有中度至高度偏倚风险。
^d 显著异质性 ($I^2 = 63\%$)。
^e 手术方法（干预）和随访期的变化。
^f 中等偏倚风险。
^g 置信区间跨过临床决策阈值且患者人数较少。GRADE 工作组证据等级：
 确定性非常低：真实效应可能与估计效应存在显著差异。低确定性：真实效应可能与估计效应存在显著差异。

表 4.
PICO 5 随机对照试验的偏倚风险。

研究作者， 年份	结局	出现偏倚 来自随机化过 程	与预期干预 存在偏差导 致的偏倚	缺失导致 的偏倚 结果数据	结果测量的偏 倚	选择偏倚报告的总体偏倚 结果

循证建议

在出血表现的成人 MMA 患者中，我们建议在脑血流动力学受损和存在脉络膜侧支循环的情况下进行血运重建手术（仅有直接 STA-MCA 旁路的证据）。

证据质量：低 $\odot$

推荐强度：弱干预？在缺血性表现的成人 MMA 患者中，脑血运重建的风险和获益仍存在不确定性。

证据质量：非常低 $\odot$

推荐强度：-

在成人无症状 MMA 患者中，脑血运重建的风险和获益仍存在不确定性。

证据质量：非常低 $\odot$

推荐强度：-

血运重建手术 (2.8%) 与保守治疗 (13.2%) 相比，相对风险为 0.21(95%CI : 0.08-0.57) (表 5, GRADE 特征, 补充材料-表 5)。此外，在随访期结束时，与保守治疗 (20.6%) 相比，接受血运重建手术的患者 (2.8%) 残疾率显著降低，相对风险为 0.14(95%CI : 0.05-0.34)。

其他信息。一项 MMD 儿童的历史比较研究比较了在 6-86.4 个月随访期内接受和未接受手术的共 88 名 MMA 患者 (48 名儿童) 的日常生活活动 (ADL) (1-5 级) 结果。在 33 例手术患者中，ADL 改善率为 61%，而非手术组仅为 26%。这种改善在儿童组中更为突出。¹³³ 这些结果反映了与成人相比，儿童疾病的自然病程特别严重，导致卒中和长期残疾的负担增加。最近分别对 100 例和 73 例儿童 MMA 患者进行的单中心研究和对 63 例 MMA 患者进行的多中心研究（均主要为欧洲种族）证实，MMA 儿童中复发性卒中的进展风险较高，在较小年龄组以及显示 PCA 受累的人群中更是如此。^{88,134,135} 在东亚儿童 MMD 患者的较早出版物中，Kim 等人重申了这种积极的临床过程。¹³⁶ 在最近对 415 例儿童 MMD 患者进行的随访研究中，相同的作者显示 81% 的患者在血运重建手术后约 3 年的临床结局有利。迄今为止，在其他几项研究中已经证明了在儿童 MMA 中手术血运重建对短期和长期预后的良好结果。^{137,138}

专家共识声明

在缺血性表现的成人 MMA 患者中，我们建议在出现临床症状和/或血流动力学损害的影像学标志物时考虑血运重建手术。投票 9/9。

在成人无症状 MMA 患者中，我们建议考虑保守治疗，但脑血流动力学损害和同一脑区无症状缺血性病变的患者除外。投票 9/9。

在有症状和无症状的成人 MMA 患者中，我们建议在转诊中心由神经外科医师进行手术血运重建，手术血运重建技术方面的经验。投票 9/9。

循证建议

在儿童 MMA 患者中，脑血运重建的风险和受益仍存在不确定性。

证据质量：非常低 $\odot$

推荐强度：-

儿童患者

当前证据分析。我们的系统综述表明，没有 RCT，只有一项关于 MMA 儿童的观察性研究，比较了手术治疗与保守治疗在这些指南中选择的结果。在这项回顾性多中心研究中，对 282 例儿童患者进行了回顾性分析。¹³² 其中 214 例患者接受了手术血运重建（直接旁路、联合旁路或间接旁路），68 例接受了保守治疗。在平均 41(9-145) 个月的随访期间，在接受

专家共识声明

在儿童 MMA 患者中，我们建议在有持续缺血症状或脑血流动力学损害证据的情况下进行血运重建手术。投票 9/9。在复发性 TIA 或复发性缺血性卒中的儿童 MMA 患者中，我们建议早期血运重建手术，大面积缺血性病变除外。投票 9/9。在儿科 MMA 患者中，我们建议在转诊中心进行手术血运重建，并

由在外科血运重建技术方面具有丰富经验的神经外科医师进行。投票 9/9。

表 5.PICO 5 的证据等级，在烟雾血管病患者中，与不手术相比，血运重建手术是否降低了不利临床结局的风险？

确定性评估						编号患者人数		影响		确定性	重要性	
编号 的研究	研究设计	偏倚风险	不一致间接性	不精密度	其他 注意事项	干预	对照药物	相对 (95%CI)	绝对值 (95%CI)			
任何卒中（儿童 MMD 人群） 1	观察性严重 ^a 研究		不严重	不严重	非常严重 ^b	无	6/214 (2.8%)	9/68 (13.2%)	RR 0.21 (0.08–0.57)	每减少 105 1000 (从 122 个减少减少至 57)	⊕○○○ 极低	关键
残疾（儿童 MMD 人群） 1	观察性严重 ^a 研究		不严重	不严重	非常严重 ^b	无	6/214 (2.8%)	14/68 (20.6%)	RR 0.14 (0.05–0.34)	每次减少 117 1000 (从少 196 减少至 136)	⊕○○○ 极低	关键

CI：置信区间；MMD：烟雾病；RR：相对风险。
^a 由于随访期间结局数据缺失，偏倚风险被判定为高风险。
^b 患者人数和随访差异较少。
干预组和对照组的 *n*。
GRADE 工作组证据等级：
确定性非常低：真实效应可能与估计效应存在显著差异。

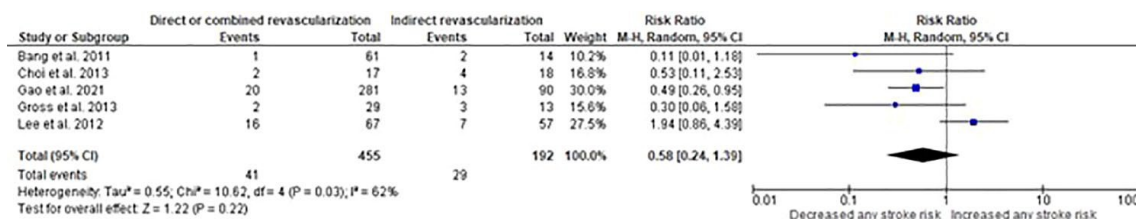


图 3. 荟萃分析 (PICO 6) 显示, 与间接血运重建手术相比, 接受直接或联合血运重建手术的成人 MMD 患者发生任何卒中的风险。

PICO6 在 MMA 患者中, 直接或联合血运重建技术与单纯间接血运重建相比, 降低了不利临床结局的风险?

在外科实践中, 应用了三种不同的血运重建策略: 间接、直接和联合血运重建。对于 MMD 患者, 间接和联合是最常用的策略。目前, 关于血运重建手术的最佳类型仍未达成共识。为了回答这个问题, 我们首先分析了间接与直接血运重建策略的总体数据。在第二步中, 我们将成年人群与儿科人群区分开来, 作为影响获益-风险平衡的关键因素, 即间接血运重建的疗效, 在这两种情况下存在差异。儿童可能表现为其脑血管系统具有较高的可塑性和血管生成活性。相反, 在成人中, 脑血管系统显示血管源性活性随年龄降低。因此, 间接技术可能在儿科人群中产生更好的血管生长速率, 提供比成人更好的结果。值得注意的是, 在我们的分析中, 我们没有区分文献中描述的不同间接技术。

成人患者

当前证据分析。我们的分析未发现关于 MMA 成人患者的 RCT 和 7 项观察性研究, 并将其与间接血运重建策略联合用于这些指南中选择的结局进行了比较。在 7 项研究中, 5 项研究^{125,139-142}报告了任何卒中, 3 项研究^{125,143,144}评估残疾为结局参数。

Bang 等人¹³⁹报告了 65 例接受间接或联合血运重建的 MMA 患者。作者使用了 STA-MCA 旁路联合各种间接技术脑-肌-联合血管病变 (EMS)、脑-硬-动脉-联合血管病变 (EDAS)、肾-硬-动脉-肌-联合血管病变 (EDAMS)。平均年龄为 35.0 ± 12.4 岁 (范围: 16-65 岁), 因此仅包括成人患者。平均随访时间为 63.8 ± 29.7 个月 (范围: 18-139 个月)。该研究支持联合技术在预防任何形式卒中方面优于间接技术的趋势 (2% vs 14%, RR 0.11 [95% CI: 0.01-1.18])。更小 Choi 等人¹⁴⁰报告了患者队列, 其中 17 例患者

通过联合方式进行血运重建, 而 18 例患者接受了间接旁路移植术。再次, 仅研究了平均年龄为 $43.6 \pm$ 岁的成人患者。

8.5 岁。平均随访时间为 54.4 ± 23.8 个月。联合血运重建组的卒中发生率为 12%, 而单独间接旁路移植术后的卒中发生率为 22% (RR 0.53 [95% CI: 0.11-2.53])。Gao 等人最近发表了最大型的研究¹⁴¹。其中, 281 例患者接受了联合/直接血运重建策略, 90 例患者接受了间接旁路移植术。仅报告成人患者的平均年龄为 39.0 ± 11.1 岁。平均随访时间为 41.5 ± 23.0 个月, 范围较宽, 为 6.1-83.4 个月。本研究证明了联合/直接方法优于间接血运重建策略, OR 为 0.49 (在观察期间, 卒中事件发生率分别为 7% 和 14%)。第 4 项研究¹⁴²具有异质性患者队列的特征, 包括典型 MMD 患者以及非典型单侧 MMA 和 MMS 患者。研究重点关注平均年龄为 39.2 ± 12.2 岁的成人患者。患者平均观察 2.7 年。两组的样本量较小, 29 例患者接受了联合干预, 13 例患者接受了间接旁路移植术。尽管存在这种异质性, 本研究支持联合技术在卒中预防方面优于间接技术的趋势 (7% 与 23%; RR 0.30 [95% CI: 0.06-1.58])。与这 4 项支持联合技术优于间接技术的研究相比, 第 5 项研究¹²⁵显示间接技术的结果更好。在这里, 共报告了 124 例患者, 67 例接受了联合血运重建策略, 57 例接受了间接血运重建策略治疗。与其他研究相似, 仅纳入成人患者 (平均年龄 43.1 ± 10 岁), 平均观察时间与 55 ± 19.2 个月相当。联合旁路组包括标准 STA-MCA 旁路和脑-硬-帽状腱膜 (骨膜)-联合血管病变 (EDAGS), 使用倒置 STA-galeal 皮瓣和 STA-galeal 蒂, 后者是一种不寻常的间接策略。在间接组中, 应用了不同的策略, 包括 EDAS、EMS 和 EDAGS, 使得两组的间接策略难以比较。联合搭桥组脑卒中发生率为 24%, 间接组仅为 12% (RR 1.94 [0.86-4.39])。我们对这 5 项研究的荟萃分析 (图 3) 显示, 接受

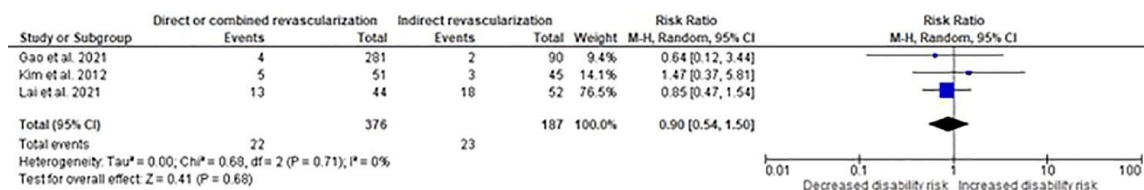


图 4. 荟萃分析 (PICO 6) 显示，与间接血运重建手术相比，接受直接或联合血运重建手术的成人 MMD 患者存在残疾风险。

直接或联合血运重建手术与间接血运重建手术的比较 [RR 0.58(95%CI : 0.24-1.39)]。由于担心偏倚风险、显著异质性和效应估计的精确度有限，GRADE 在该估计值中评价的确定性非常低（表 6，GRADE 特征，图 3，补充材料-表 6）。

以残疾为主要结局 (mRS > 2-5) 的 3 项研究未显示任何旁路策略的明显优效性。这最有可能是因为不幸的围手术期或术后病程导致残疾是非常罕见的事件。Gao 等人¹⁴¹ 还研究了其 371 例患者的残疾情况。因此，在接受联合血运重建的 281 例患者中，仅 1% 的患者和接受间接血运重建的 90 例患者中，仅 2% 的患者具有致残性结局。Kim 等人的研究¹⁴³ 仅关注通过 mRS 测量的结局。51 例患者接受了联合旁路术治疗，45 例患者接受了间接旁路术治疗。所有患者均为成人，平均年龄为 38 岁（范围：18-68 岁）。随访期仅涵盖术后长达 6 周的围手术期，而反映了旁路策略的风险和并发症。在该早期术后时间内，联合组中 10% 和间接组中 7% 分类为致残 (RR 1.47[0.37-5.81])。但是，由于随访期较短和一些患者在术前因卒中而致残的偏倚，必须仔细解释这些数据。相反，Lai 等人¹⁴⁴ 对他们的患者进行了至少 6 个月的随访，这仍然相对较短。他们共纳入了 96 例患者，44 例接受联合治疗，52 例接受间接血运重建策略治疗。患者均为成人，平均年龄为 42±11 岁（范围：18-69 岁）。在本研究中，两组的残疾率相当，但高得惊人，联合技术和间接技术分别为 30% 和 35% (RR 0.85[0.47-1.54])。对这 3 项研究进行综合分析受到随访期和残疾患者频率的巨大异质性的阻碍。荟萃分析结果（图 4）显示，直接或联合血运重建手术与间接血运重建手术在降低 MMD 患者残疾风险方面无显著相关性 ($p = 0.68$)。由于汇总估计值中偏倚、异质性和不精密度的风险为低至中度，因此按 GRADE 评价的确定性较低（表 6，GRADE 特征，补充材料-表 6）。

其他信息

间接血运重建依赖于基于血管蒂移植物的血管生成机制在皮质表面形成新血管。用作血管化移植物的技术和组织的变异性巨大。已经开发了几种间接血运重建的变体：EMS、脑-动脉-联合血管形成 (EAS)、脑-肌-动脉-联合血管形成 (EMAS)、肾-硬-联合血管形成 (EDS)、EDAS、EDAMS、EDAGS，以及这些的各种组合。独立技术的多样性很大，尚不清楚这些技术中的哪种（如果有）优于其他技术。一般而言，间接技术更容易操作，因为它们不包括直接吻合。此外，脑血管再通以及脑血流动力学保护可能需要数月时间。

所有研究一致认为，直接/联合与间接血运重建技术之间的围手术期并发症发生率没有差异：Kim 等人^{143,145} 证实，包括直接干预在内的手术在卒中、不可逆/短暂性缺血性神经功能缺损、出血、皮肤坏死和感染方面的风险并不大。Deng 等人¹⁴⁶ 在成人中比较了直接与间接血运重建，也未检测到通过直接血运重建技术导致的围手术期并发症显著增加。此外，另一项关注成人围手术期并发症的荟萃分析表明，尽管直接旁路移植组的出血并发症发生率更高，但直接和联合血运重建技术在提供长期有利结局方面更优¹⁴⁷。联合血运重建技术（通过直接旁路移植组合）的有益作用超过了更高的并发症发生率。

循证建议

在缺血性表现的成人 MMA 患者中，直接/联合间接脑血运重建策略。证据质量：非常低 $\odot$
推荐强度：-

专家共识声明

在成人 MMA 患者中，我们建议直接/联合血运重建，而不是间接策略，以降低卒中风险。投票 9/9。

表 6.PICO 6 的证据等级，在烟雾血管病患者中，直接或联合血运重建技术与单独间接血运重建相比是否能降低不利临床结局的风险？

编号 的研究	确定性评估					编号	患者人数	影响	确定性	重要性
	研究设计	偏倚风险	一致性	间接性	不精确度其他					
					注意事项	干预	对照药物	相对值 (95%CI)	绝对值 (95%CI)	
任何卒中（成人 MMD 人群）										
5	观察性研究	严重 ^a	严重 ^b	非严重 ^c	无	41/455(9.0%)	29/192(15.1%)	RR 0.58(0.24-1.39)	63/1000 (从减少 115 例 到增加 59 例)	极低 关键
残疾（成人 MMD 人群）										
3	观察性研究	严重 ^d	不严重	严重 ^e	严重 ^c	22/376(5.9%)	23/187(12.3%)	RR 0.90(0.54-1.50)	每 1000 减少	⊕○○○ 关键
12	研究								(从 57 例减少 到 61 例以上)	非常低

CI：置信区间；MMD：烟雾病；RR：相对风险。

^a 纳入的研究为观察性研究，偏倚风险为低至中度。

^b 显著异质性 ($I^2 = 62\%$)。

^c 置信区间较宽。

^d 低至中度偏倚风险。

^e 随访和干预类型的变化。

GRADE 工作组证据等级：

确定性非常低：真实效应可能与估计效应存在显著差异。低确定性：真实效应可能与估计效应存在显著差异。

儿童患者

当前证据分析。我们的系统评价未发现 RCT，仅发现两项关于 MMA 儿童的观察性研究，比较了血运重建和间接血运重建联合策略对这些指南中选择的结局的影响。Ishikawa 等人³⁸ 分析了其 64 例平均年龄为 7.6±3.6 岁的儿童患者系列。因此，大部分患者年龄在 5 岁以下。在 48 例患者中，作者成功实现了与 EDAGS 相比的 STA-MCA 吻合。在 16 年，他们未能做到这一点，最终仅使用 EDAGS 进行间接血运重建策略。两组在 6.6±3.8 年观察期内的卒中发生率均显著较低，两组均为 0%，显著低于成人中的观察结果。同样，Sadashiva 等人¹⁴⁸ 报告了他们的 108 名儿童 MMA 患者的系列，这些患者接受了联合（58 名患者）或间接（50 名患者）血运重建策略。值得注意的是，他们的患者队列年龄较大，平均年龄为 13.8 岁。平均随访期间

15.9 个月（3-62 个月），同样只有有限数量的患者在血运重建后发生卒中。联合血运重建后，卒中发生率为 5%，间接血运重建后仅为 2%。总之，这些结果表明，在儿科人群中，联合血运重建策略相对于间接技术的优效性并不明显。

其他信息。间接血运重建技术的成功需要脑组织和血管的高水平可塑性和血管生成潜能。MMD 患者的脑血管可塑性似乎具有年龄依赖性，与成人相比，间接血运重建手术在儿童中显示出更高的成功率^{130,149}。另一方面，直接血运重建策略比间接技术具有相关优势¹⁴⁵。因此，它们有助于立即增加脑血流量和改善 CVR 能力，而间接技术依赖于侧支血管向脑软脑膜表面的长入，仅提供延迟的脑血流量增加和 CVR 能力改善。即使在儿童中，这种延迟也可能持续 3-6 个月，使尤其是血流动力学不稳定的儿童在数周或数月内得不到保护，并使他们暴露于卒中的短期风险增加中。此外，直接血运重建策略的手术方法的侵入性较小，因为间接技术依赖于大量暴露脑表面，以使用椎弓根移植植物覆盖皮质。

循证建议

在儿科 MMA 患者中，联合脑血运重建相对于间接血运重建的优效性仍存在不确定性

证据质量：非常低 $\odot$

推荐强度：-

专家共识声明

在儿科 MMA 患者中，我们建议在技术上可能的情况下联合血运重建而不是间接策略，以降低短期卒中风险。

投票 9/9。

PICO 7：在 MMA 患者中，与血运重建术期间继续抗血小板治疗相比，停药是否会增加不利临床结局的风险？

当前证据分析。文献检索未发现专门分析血运重建术期间继续与不继续抗血小板治疗影响的任何 RCT 或前瞻性比较研究。

其他信息。据报道，与非 MMA 患者的类似神经外科手术相比，MMA 患者在颅外-颅内旁路手术后更容易发生吻合部位急性血栓形成。¹⁵⁰ 在接受间接血运重建手术治疗的 MMA 患者中，高达 14% 的患者可能发生症状性或无症状性脑梗死，其中一半发生在术后第一天。¹⁵¹ 尽管有这些发现，但抗血小板药物在围手术期的作用以及术前是否停用或继续使用仍有待阐明。^{107,109}

在一项对围手术期并发症相关因素的大型回顾性分析中，Schubert 等人报告称，术前单次抗血小板治疗与出血并发症增加无关，术后单次抗血小板治疗与出院时结局改善（定义为无任何新的神经功能缺损）相关¹⁵²。然而，作者未专门分析手术时停用抗血小板的患者的结局。Kanamori 等人共评价了 74 例接受或未接受阿司匹林的外科手术，其中 52 例来自既往接受阿司匹林治疗的患者。¹⁵³ 他们发现接受阿司匹林治疗的患者吻合部位白色血栓的发生率显著降低，且初始旁路通畅率更高，而缺血性或出血性并发症的发生率没有差异。但作者未

单独报告继续使用阿司匹林的 20 例病例的结局，其中 26 例在术前 3 天停用阿司匹林，6 例在手术当天立即停用阿司匹林

¹⁵³

两项回顾性研究专门讨论了术后给予阿司匹林的影响和安全性，但关于阿司匹林对旁路通畅率影响的结果相互矛盾。Zhao 等人报告称，在未调整的分析后，接受阿司匹林（59 个半球形）与未接受阿司匹林（138 个半球形）的术后患者的旁路通畅率没有显著差异（95.5%vs 96.1%）。¹⁵⁴ Lu 等人

对 217 例接受 STA-MCA 旁路术的缺血性 MMA 患者进行了研究，报告称术后第一个月内使用阿司匹林与较高的旁路通畅率相关（98.7%vs 89.7%；HR 1.57；95%CI 1.106–2.235； $p = 0.012$ ）。¹⁵⁵

这两项研究发现，阿司匹林使用者和非使用者之间缺血性或出血性事件的发生率存在显著差异。但是，没有系统分析可能影响血栓形成和旁路通畅性的其他因素，例如神经外科手术持续时间。

在血运重建术前 7 天停止抗血小板治疗的患者

中，重新开始抗血小板治疗的时间存在不确定性，可能描述了早期（第 1-3 天）或晚期（第 4-7 天）的时间。¹⁵⁶ 在一项回顾性研究中，Kraemer 等人分析了早期（第 1-3 天）或晚期（第 4-7 天）重新开始抗血小板治疗的安全性显示硬膜下血肿的发生率没有差异。¹⁵⁶ 在大多数队列中，尽管暂停了抗血小板治疗，但第 4 天和 3 个月后的旁路通畅率均为 100%。¹⁵⁶ 然而，在术后 6 天随访时，在 10.9% 的患者（其中 86% 的患者年龄大于 40 岁）中 MRI 上发现了小的无症状性缺血性病变。

对于日本专家而言，“一段时间”搭桥手术后停用抗血小板药物是一种常见行为¹⁰⁸，反映了东亚和非亚洲专家的不同意见，正如全球范围内使用抗血小板治疗 MMA 的专家调查所强调的。¹⁰⁷

循证建议

在接受血运重建手术治疗的血小板治疗的受益和风险仍存在不确定性。

证据质量：-

推荐强度：-

专家共识声明

对于 MMA 患者，我们认为，在旁路移植术期间继续抗血小板治疗作为单药治疗（阿司匹林）是安全的。但在停药，我们建议在术后具体取决于术后 CT 扫描。投票在双联抗血小板治疗（阿司匹林和氯吡格雷或其他第二种抗血小板药）的情况下，我们建议在手术前停药。^{投票}

PICO8：在 MMA

患者中，在旁路移植术期间和/或即刻手术相比，从急性脑血管事件到血运重建手术的最短时间间隔为 6 周或 12 周是否能降低不利临床结局的风险？

当前证据分析。文献检索未发现任何 RCT 或前瞻性比较研究专门分析 6 或 12 周最小时间间隔（从急性脑血管事件到血运重建手术）与早期手术相比的影响。

其他信息。MMA 患者在末次脑血管事件后的手术血运重建时间仍存在争议。虽然缺血性 MMA 的早期手术可能是理想的治疗方法，但卒中后早期手术的患者术后并发症的发生率可能更高，这与以下因素有关：(1) 高灌注综合征或不伴颅内出血¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ (2) 急性缺血性卒中相关的出血性转化风险，(3) 术后早期血流动力学不稳定更明显，存在进一步缺血事件的风险¹⁶¹ (4) 全身并发症的风险更高，尤其是卒中后严重神经功能缺损的情况下。¹⁶² 此外，关于可以被认为是“早期”或“晚期”的定义以及最后一次脑血管事件的时间和手术时间之间所需的延迟缺乏共识。

我们的系统评价仅发现了两篇出版物，分别考虑了 90 天和 6 周的时间间隔。^{163,164} 第一篇是回顾性病例对照研究，评估了 57 例接受标准颞浅动脉-大脑中动脉 (STA-MCA) 旁路术联合 EDAMS 的 MMA 患者。¹⁶³ 将患者分为两组，即早期手术 (< 90 天， $n = 28$) 还是晚期手术 (≤ 90 天， $n = 29$)。早期组的初始缺血表现比晚期组显著更常见 (43% vs 17%； $p = 0.035$)，而晚期组的出血表现更常见 (62% vs 36%；

$p = 0.047$)。尽管病例数量较少，但作者得出的结论是，他们的数据支持后期血运重建策略，因为早期组的术后并发症发生率显著高于晚期组 (39.3% vs 13.8%， $p = 0.029$)。然而，晚期组患者发生继发性卒中或临床恶化的风险并不显著高于早期组 (31% vs 11%， $p = 0.06$)。本研究的结果未根据表现类型（出血性或缺血性）和年龄进行调整。在后一项研究中，Kim 等人对 90 例缺血性 MMA 儿童的 170 例间接血运重建术进行了回顾性分析，并研究了术后 2 周内缺血性并发症的几个潜在风险因素。¹⁶⁴

发现末次缺血事件与手术之间的时间间隔小于6周与术后缺血并发症相关。然而，在多变量分析中不再观察到这种相

血性初始表现。¹⁶⁸ 通常对接受脑血运重建的患者进行随访，以评价外科疗效，但也很少有长期研究可供审查。^{93,169}

循证建议

在 MMA 患者中，由于缺乏特定的比较研究和异质性人群研究，早期或延迟手术的获益和风险仍存在不确定性。

证据质量：-

推荐强度：-

关性。

关于单侧疾病患者，虽

专家共识声明

在 MMA 患者中，我们建议在 MMA 患者进行手术前，从急性脑血管事件开始等待 6-12 周，以降低术后并发症的发生率。投票 9/9。

在 MMA 患者中，我们建议在等待手术时避免脱水、发热和过度通气以及低血压等触发因素。投票 9/9。

在 MMA 患者中，我们建议等待手术的儿童应与进一步卒中的风险进行平衡。投票 9/9。

在 MMA 患者中，我们建议儿科患者可考虑早期手术，尤其是复发性 TIA、单次或复发性缺血性卒中伴快速和完全临床恢复的患者。投票 9/9。

PICO 9：在 MMA 患者中，无论是术后还是保守治疗，与无随访评估相比，长期随访神经影像学评估是否会改变药物或手术治疗方面的临床实践？

然迄今为止文献中关于单侧 MMD 进展发生率的信息各不相同，Park et al.2011 年，东亚儿童 MMD 队列中双侧进展（MRI-MRA 或血管造影）的发生率为 59%(n = 40/259)

当前证据分析。文献检索未发现专门检查神经影像学评估的长期随访是否会改变药物或手术治疗的 RCT 或前瞻性比较研究。

其他信息。我们的系统评价发现了几项对 MMA 患者进行随访的研究，这些患者有单侧血管病变、¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ 无症状性初始表现、⁶⁷ 或无脑灌注的缺

其中，首次诊断时年龄较小（年龄 <8 岁，FU：14.18 个月和年龄 >8 个月，FU：22.38 个月）的患者显示出更快的进展速度。¹⁶⁷ 在 Smith 和 Scott（主要是高加索人）队列中 30% 的单侧儿童 MMA 患者还显示出平均 2.2 年的血管造影进展。¹⁷⁰ 在主要是成年高加索人的队列中，¹⁶⁵ 在平均 12.7 个月的随访中，38.9% 的患者血管造影显示从单侧疾病进展为双侧疾病，其中 71% 的患者为成人发病的 MMA，57% 的患者此后接受了手术干预。在另一项成人（主要是东亚手术和非手术 MMD 患者）研究中，在平均 73.6 个月的随访期内，疾病进展的发生率为 20%。¹⁷¹ 这种进展见于单侧和双侧 MMD 以及前循环和后循环。在超过 50% 的患者中，疾病进展与临床事件相关，即缺血性或出血性卒中。总之，这些观察性、单组研究表明，单侧血管病患者的神经影像学评估对于早期检测疾病进展和治疗至关重要。虽然这在儿童人群中更频繁和更快速，但在成人患者中也观察到。女性和对侧血管造影变化的存在似乎是进展的预测指标。几乎总是进行 MRI-MRA，然

后通过血管造影确认进展。

一项多中心、全国范围的日本前瞻性调查对无症状 MMA 患者（年龄范围 13-59 岁）进行了平均 44 个月的随访，发现 21% 的患者发生脑血管事件，包括 TIA，缺血性或出血性卒中的年风险为 3.2%。随着年龄的增长，疾病的血管造影分期也更晚。缺血性症状发作和 CVR 恶化也与血管造影疾病进展相关。⁶⁷ 在东亚 MMA 患者的前瞻性分析队列中观察到类似结果，在该队列中，有初始缺血症状但 MRI 未显示皮质缺血性病变或脑灌注不良的药物治疗成人 MMD 患者的血管造影疾病进展发生率为 12%，持续 5 年。¹⁶⁸ 进一步发生缺血事件的患者始终显示血管造影疾病进展。血管造影疾病进展患者的脑灌注减少，即使未发生进一步缺血事件。由于在这些研究中，症状发作伴脑血流动力学恶化已被证明与血管造影随时间的进展相关，即使在最初无症状的患者和有缺血症状但无灌注不足的患者中，对这些患者亚组进行随访评估似乎也是必要的。

关于血运重建手术后的病程，在一项前瞻性研究中对 93 例患者（儿童和成人）随访至联合 MCA 血运重建手术后 10.5±4.4 年

区域⁹³。虽然晚期发病率（即出血）仅见于 1 例成人患者术后 9.5 年（0.10%/患者-年），但 MRA 显示，在首次手术后 0.5-15 年内，对侧颈动脉或 PCA 的血管病变进展发生率为 1.5%/患者-年。作者的结论是，术后 10 年的长期随访对于检测疾病进展和预防晚期脑血管事件至关重要。⁹³

MMA 的“进展”问题是一个重要问题，无论是在

MRA 或传统血管造影或血液动力学检查中观察到，无论是在有症状和药物治疗或无症状患者中，无论是在初始单侧就诊甚至手术治疗患者中。MWG 同意与疾病进展评估相关的治疗结果。综述的大多数论文不是比较性研究（即，专门涉及随访评估与无评估组的研究），但它们确实提供了重要的观察结果，并强调了系列检测的价值，从而导致临床相关的治疗

决策。除 MRA 外，非侵入性经颅多普勒超声还可用于随访有经验的手^{75,172,173}的旁路通畅性和血管病变进展。

循证建议

在 MMA 患者中，提供系统的长期神经影像学随访评估的优缺点仍存在不确定性。

证据质量：-

推荐强度：-

讨论

尽管 MMA 的发病率在全球范围内呈上升趋势³但关于疾病自然史的数据很少且零散，尤其是在欧洲国家。迄今为止对 MMA 自然病程的完全长期神经影像学随访评估的优缺点仍存在不确定性。病理生理学和异质性（尤其是东亚人和西方人群）限制了共同管理策略的开发^{9,10,19,35-37}。手术血运重建被认为是唯

一个欧洲国家（意大利、法国、德国、西班牙、瑞士）。最后一点对于该指南特别重要，因为大多数指南由日本组提供。⁴¹

通过文献检索回答我们的 PICO 问题，发现高质量文献明显较少，并且我们的大部分数据来自观察性研究，因为除 JAM 试验外，没有特定的 RCT 可用，该试验比较了双侧直接血运重建与最佳药物治疗出血 MMD 成人患者的情况。¹⁶⁹因此，在评估血流动力学和脉络膜侧支循环状态后，我们建议 (PICO5) 在出血 MMA 成人患者中采用“低质量”证

据进行直接旁路移植术。该建议是“干预较弱”，因为它仅得到了一项小型 RCT 的支持。来自 5 项比较性观察性研究的数据（图 2 和表 3）^{60,93,123-125}使得专家认为证据等级非常低，在具有神经外科专业知识的转诊中心进行的临床症状或血液动力学失败的影像学标志物支持下，对患有缺血性 MMA 的成人和儿童进行血运重建手术。证据质量非常低，因为大多数研究是回顾性的，在单中心水平进行，存在对照人群选择偏倚和手术适应症可变。

接技术由于其高血管可塑性和血管生成活性，对儿童更容易且特别相关。因此，进一步更大规模的研究，尤其是 RCT 可能有助于评估这些技术中的一种（直接或间接）是否可以被推荐以及如何处理无症状患者。

我们的专家组还指出，在进行手术前等待急性脑血管事件 6-12 周 (PICO8) 可能是合理的，尽管数据仅从样本量相对较小的两项回顾性比较观察性研究中获得。在急性事件后早期接受手术的患者可能会出现较高的术后并发症发生率，如伴或不伴出血的脑高灌注综合征、急性缺血性卒中的早期出血性转化或围手术期或术后缺血性事件。¹⁵⁷⁻¹⁶¹

大型系列研究^{110,111,115}和登记研究^{112,114}的结果也不能确定非出血性 MMA 患者长期抗血小板治疗的获益和风险 (PICO7)。因此，对于这些患者，我们只能制定专家共识声明，表明在这些患者中长期安全使用抗血小板药物，尽管亚洲医生通常不在 MMA 中使用抗血小板药物。¹⁰⁷相反，我们没有足够的数据来制定关于出血性 MMA 患者的声明。鉴于缺乏数据我们也无法提供关于在停用抗血小板药物期间桥接肝素的任何建议或专家共识声明此外，由于分析是基于日本研究的数据，环境或特定易感因素（即抗血小板药物耐药）可能会限制这些结果在

专家共识声明

在 MMA 患者中，我们建议神经影像学随访不仅限于术后手术疗效评价，还应包括长期随访，以评价血管病变的进展。投票 9/9。

在最初诊断为单侧 MMA 的患者中，应进行神经影像学评估以早期检测进展。投票 9/9。

在 MMA 保守治疗患者中（无症状和有症状患者，伴或不伴血液动力学损害），应进行神经影像学评估。投票 9/9。

在 MMA 患者中，神经影像学随访应至少包括 MRI-MRA 和血液动力学评价（MR 灌注、PET、SPECT）。在经验丰富的医生手中，经颅多普勒超声可能是有用的。投票 9/9。

在 MMA 患者中，当怀疑血管改变并做出治疗决策或当非侵入性技术尚无定论时，应优先进行 DSA。投票 9/9。

随访评估的时间不能严格建议，应个体化。投票 9/9。

一能够预防缺血性和出血性卒中的治疗方法^{38,40}。然而，缺乏术前和随访阶段最佳血运重建类型和手术时机以及患者管理的指征。

本文是关于使用 GRADE 方法管理 MMA 的第一份全面欧洲指南^{47,174}。我们 WG 的目的是对现有证据和数据进行分析，并提供基于证据的建议，或者在不可能的情况下，提供可能有助于全球 MMA 诊断工作、管理和护理的临床决策的专家共识声明。建议和专家共识声明基于在 MMA 和 PICO 问题上具有广泛专业知识的小组的工作，跨学科（临床和研究领域的神经病学、神经外科、遗传学和方法学家）和几

关于手术类型，当前实践中应用了不同的血运重建策略（直接、直接和联合血运重建）。尽管直接和联合技术是最常用的技术，尤其是在成人中，但是血运重建手术的最佳类型仍然未知。对于这个问题 (PICO6)，没有 RCT 可用，7 项观察性研究提供了数据，随访时间相对较长（分别长达 84 个月和 64 个月）。这些研究的结果支持专家共识声明，即在成人 MMA 患者和儿童中，直接/联合治疗优于间接脑血管重建策略，以降低卒中风险。然而，这些结果可能受到纳入研究中应用的不同间接技术（即 EMS、EAS、EMAS、EDS、EDAS、EDAMS、EDAGS）的影响，这些技术未进行单独区分或专门评价。这可能特别重要，因为间

西方国家的转化。由于缺乏具体的比较研究和研究人群的异质性（即手术和未手术患者；用于评估的方法不同等）我们无法提供建议，而只能提供关于血液动力学研究和 PCA 评估的优势的专家共识声明来识别卒中风险

(PICO1 和 2)。但是，我们必须考虑到，由于伦理问题和常见临床实践，可能难以实施关于该主题的 RCT。

我们也没有证据支持进行 p.R.4810K 基因筛查的临床效用，包括“RNF213 基因的变体”(PICO3)，尽管在发病极早和疾病严重的儿童中寻找 RNF213 基因的其他变体可能是有用的。^{27-29,112} 由于已经观察到 MMA 狭窄闭塞性病变在缺血性和出血性临床事件的条件性治疗期间进展，并且单侧 MMA 可能演变为双侧疾病，因此 MWG 同意建议对疾病进展进行神经影像学评估（MRI、MRA、脑灌注成像和 DSA），基于对治疗决策的潜在需求 (PICO9)。但是，在这种情况下，审查的大多数论文也不是比较性研究（即，那些特别提到随访评估与无评估组的论文），并且分析受到使用的不同成像方法以及研究的不均匀时间段的限制。^{75,172,173} 因此，考虑到与治疗决策的相关性，应鼓励实施解决该问题的特定研究。

我们工作的局限性主要与缺乏 RCT 以及评价的大多数研究的观察性和回顾性性质有关，使我们能够提供大部分专家共识而不是建议。而且，大多数研究的小样本量进一步降低了我们研究结果的确定性。对于一些 PICO，纳入的人群、结局以及随访持续时间或应用的方法之间存在显著异质性。另一个重要的局限性可能是我们没有专门将东亚患者与美国和欧洲系列分开进行分析。我们意识到，东亚和欧洲的 MMA 患者可能具有不同的特征，需要进行不同的

管理。然而，我们没有足够的证据，主要是在欧洲 MMA 患者中，来支持 MMA 可以被认为欧洲不同实体的观点。此外，未进行关注不同灌注成像技术、不同手术或抗血小板策略的更具体分析，可能有用但这超出了本研究范围。

总之，MMA 的诊断工作以及临床和手术

治疗不断发展。尽管仍有一些未满足的需求和缺乏证据，但我们认为通过提供该领域现有结果的详细信息，我们的工作可有助于指导临床医生选择 MMA 最有效的治疗和管理策略。此外，通过识别关于 MMA 诊断和治疗的研究差距和未解决的问题，这些指南也可能有助于实施进一步的研究，如 RCT 或严格进行的观察性研究。

通常取决于患者的年龄、血管状况和症状。

在我们的指南中，在评估了所有证据后，我们建议对出血型卒中的烟雾病患者进行手术干预。我们还建议在高度专业的中心进行任何手术。卒中后应延迟手术以避免并发症。我们支持使用专门的脑部扫描来评估烟雾血管变化是否随时间恶化。最后，我们建议一些患者在围手术期长期使用血液稀释药物（抗血小板药物）。

致谢

我们要感谢 Guillaume Turc 和 Terry Quinn (ESO 准则委员会主席和联合主席) 审查最后案文。我们还要感谢 Yvonne Brüchert 和 Sabrina Lémeret 提供行政支持。我们特别感谢 Vijaya Ganesan 为 PICO 起草和文献检索做出的贡献。我们最后感谢 Dena Zera，他为 PICO 草案和检索词定义做出了贡献。

简明语言总结

烟雾病 (MMD) 是一种罕见的血管疾病，将血液输送到大脑。随着时间的推移，颅底的血管变窄，导致大脑供血不足，从而导致供氧不足。该疾病影响所有人群，但在东亚更常见。烟雾病主要累及儿童，但也可发生于成人与 MMD 相关的问题因人而异。在儿童和成人中，该疾病通常表现为卒中。当大脑某一区域突然被血流阻断（称为缺血性卒中）或当血管爆裂和血液溢出进入大脑（称为出血性卒中）时，就会发生卒中。患有烟雾病的儿童也可能患有严重的头痛、头晕和学习-

ing 困难。

当首次出现症状时，通常进行脑磁共振成像 (MRI) 扫描。这种无痛检查可提供精确的脑部图像，并可显示脑损伤体征（出血或梗死）。但确诊烟雾病的检查是脑血管造影。这是一项放射学检查，在注射 X 射线染料后，通过 X 射线评估血管。与 MRI 相比，这可以更好地观察血管。

MMD 的确切原因尚不清楚。我们对该疾病的了解有限是我们没有能够预防或逆转烟雾血管变化的片剂的原因之一。手术用于限制烟雾病的损伤。然而，脑外科手术存在并发症的风险。进行手术的决定是困难的，是与患者、家属和医疗团队共同决定的。是否适合手术的决定

利益冲突声明

作者声明本文的研究、作者身份和/或发表无潜在利益冲突。

经费

作者披露获得了以下资金支持，用于本文的研究、作者和/或发表：制定这些指南的资金由瑞士巴塞尔欧洲卒中组织提供。作者未获得撰写、撰写和/或发表本指南的资金支持

伦理批准

本文所述工作不需要伦理批准。

知情同意

不适用。

担保人

AB 和 DH 作为 MWG 主席是指南的保证人

参与者

AB 和 DH 起草了 PICO 问题，由所有作者 (AB、DH、NK、BF、FA、IC、ETL、PV、MLZ、MK、SL) 完善。SL 和 SH 进行了文献检索、数据提取和荟萃分析。AB、DH 协调了整个 MWG 活动，起草并修改了手稿。所有作者 (AB、DH、NK、BF、FA、IC、ETL、PV、MLZ、MK、SL、SH) 参与了手稿初稿的撰写。所有作者均审查和编辑了手稿的进口知识内容，并批准了手稿的最终版本

- Uchino K、Johnston SC、Becker KJ 等人华盛顿州和加利福尼亚州的烟雾病。 *Neurology* 2005;65:956–958.
- Kainth D、Chaudhry SA、Kainth H 等人美国烟雾病的流行病学和临床特征 *Neuroepidemiology* 2013;40:282–287.
- Kuriyama S、Kusaka Y、Fujimura M 等人日本烟雾病的患病率和临床流行病学特征：全国流行病学调查的结果。 *Stroke* 2008;39:42–47.

ORCID id

Anna Bersano

<https://orcid.org/0000-0002-2493-628X>

Blanca Fuentes

<https://orcid.org/0000-0002-0363-862X>

Sabrina Lémeret

<https://orcid.org/0000-0001-8611-1630>

补充材料

本文的补充材料可在线获取。

参考文献

- Kudo T. 自发性 Willis 环闭塞：一种明显局限于日本人的疾病。 *Neurology* 1968;18:485–496.
- Suzuki Jand Takaku A. Cerebrovascular moyamoya disease: disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 1969;20:288–299.
- Shang S, Zhou D, Ya J, 等人烟雾病的进展。 *Neurosurg Rev* 2020;43:371–382.
- Birkeland P 和 Lauritsen J. 丹麦烟雾病的发病率：一项基于人群的登记研究。 *Acta Neurochir* 2018;129:91–93.
- Graf J、Schwitalla JC、Albrecht P 等人烟雾性血管病的误诊和延误诊断—一个大型高加索病例系列。 *J Neurol* 2019;266:1153–1159.
- Bersano A、Guey S、Bedini G 等人了解烟雾病病理生理学的研究进展。 *Cerebrovasc Dis* 2016;41:105–118.
- Guey S、Tournier-Lasserre E、Hervé D 等人烟雾病和综合征：从遗传学到临床管理。 *Appl Clin Genet* 2015;8:49–68.
- Scott RM 和 Smith ER. 烟雾病和烟雾综合征。 *N Engl J Med* 2009;360:1226–1237.
- Acker G、Goerdes S、Schneider UC 等人欧洲白种人烟雾病的独特临床和影像学特征。 *Eur J Neurol* 2015;22:1012–1017.
- Kraemer M、Trakolis L、Platzen J 等人欧洲 Moyamoya 血管病中的运动症状-首次系统性潮解研究。 *Clin Neurol Neurosurg* 2017;152:52–56.
- Kraemer M、Schwitalla JC、Diesner F 等人欧洲人烟雾血管病的临床表现：来自德国 200 例患者的经验。 *J Neurol* 2019;266:1421–1428.
- Savolainen M、Pekkola J、Mustanoja S 等人烟雾血管病：芬兰患者的影像学随访结果。 *J Neurol* 2020;267:2301–2306.
- Bersano A、Bedini G、Nava S 等人 GEN-OMA 项目：研究烟雾病临床病程和致病途径的意大利网络——研究方案和初步结果。 *NeuroSci* 2019;40:561–570.
- Bao X-Y, Duan L, Li DS 等人中国成人烟雾病患者的临床特征、手术治疗和长期结局 *Cerebrovasc Dis* 2012;34:305–313.
- Kleinloog R、Regli L、Rinkel GJE 等人烟雾病发病率和患者特征的地区差异：系统综述。 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:531–536.
- Bedini G、Blecharz KG、Nava S 等人烟雾病的血管生成和血管生成途径。 *Curr Med Chem* 2016;23:315–345.
- Mertens R、Graupera M、Gerhardt H 等人烟雾病的遗传基础。 *Transl Stroke Res* 2022;13:25–45.
- Pollaci G, Gorla G, Potenza A 等人 RNF213 蛋白的新多方面作用。 *Int J Mol Sci* 2022;23:4492.
- Ihara M、Yamamoto Y、Hattori Y 等人烟雾病：诊断和干预 *Lancet Neurol* 2022;21:747–758.
- Grangeon L、Guey S、Schwitalla JC 等人 5 个欧洲多代烟雾血管病家系的临床和分子特征。 *Stroke* 2019;50:789–796.
- Guey S、Grangeon L、Brunelle F 等人 CBL 新生突变引起早发性儿童烟雾血管病。 *J Med Genet* 2017;54:550–557.

25. Guey S、Kraemer M、HervéD 等人在白种人中,包含 RING-指结构域的 C-末端区域中罕见的 RNF213 变体与烟雾血管病变相关 *Eur JHumGenet* 2017;25:995–1003.
26. Liao X,Deng J,Dai W 等人 RNF213 和烟雾型/非烟雾型颅内动脉狭窄/闭塞疾病风险的罕见变体:荟萃分析和系统综述 *Environ Health PrevMed* 2017;22:75.
27. Moore FD and Rizk T. Moyamoya disease in aSix month Caucasian female. *Cureus* 2020;12:e11983.
28. Pinard A、Fiander MDJ、Cecchi AC 等人新生 RNF213 变异与儿童期发病的烟雾病和弥漫性闭塞性血管病变的相关性。 *Neurology* 2021;96:e1783–e1791.
29. Strong A,O’Grady G,Shih E,et al.A new syndrome of moyamoya disease,kidney dysplasia,aminotransferase elevation,and skin disease associated with de novo variants in RNF213. *Am JMed Genet PartA* 2021;185:2168–2174.
30. Wang Y,Yang L,Wang X 等人基因型和表型研究的荟萃分析证实 RNF213 p.R4810K 变异对烟雾病的预测作用。 *Eur JNeurol*2021;28:823–836.
31. Fukui M. Willis 环自发性闭塞 (“烟雾病”) 的诊断和治疗指南。日本厚生省 Willis 环自发性闭塞 (烟雾病) 研究委员会。 *Clin NeurolNeurosurg* 1997;99:S238–S240.
32. 自发性 Willis 环闭塞的病理学和治疗研究委员会。烟雾病诊断和治疗指南 (自发性 Willis 环闭塞) *Neurol MedChir* 2012;52:245–266.
33. Fan AP,Khalighi MM,Guo J,et al.使用动脉自旋标记和 [¹⁵O]-水正电子发射断层扫描/磁共振成像标准数据库识别烟雾病的灌注不足 *Stroke* 2019;50:373–380.
34. Setta K、Kojima D、Shimada Y 等人脑灌注单光子发射计算机断层扫描检测症状性缺血性烟雾病成人患者灌注不良的准确性。 *Ann NuclMed* 2018;32:611–619.
35. Bersano A、Kraemer M、Burlina A 等人纠正:遗传性和非遗传性不常见卒中原因。 *JNeurol* 2021;268:2808–2809.
36. Czabanka M、Peña-Tapia P、Schubert GA 等人成人患者烟雾病新分级的建议 *CerebrovascDis* 2011;32:41–50.
37. Larson AS,Lehman VT,Savastano LE 等人评价和治疗烟雾血管病变的统一临床和成像方案的实施和依据:单机构经验 *FrontNeurol* 2021;12:789.
38. Ishikawa T、Houkin K、Kamiyama H 等人手术血运重建对儿童烟雾病患者结局的影响。 *Stroke* 1997;28:1170–1173.
39. Jeon JP、Kim JE、Cho W-S 等人成人症状性烟雾病手术结局的荟萃分析。 *JNeurosurg* 2018;128:793–799.
40. Lin K、Sui S、Zhao J 等人烟雾病各种手术治疗比较的荟萃分析。 *BrainBehav* 2021;11:e2356.
41. Fujimura M,Tominaga T,Kuroda S 等人 2021 年日本烟雾病管理指南:烟雾病研究委员会和日本卒中协会的指南 *Neurol MedChir* 2022;62:165–170.
42. HervéD,Kossorotoff M,Bresson D 等人法国烟雾血管病临床实践指南。 *Revue neu-rologique* 2018;174:292–303.
43. HervéD,Ibos-AugéN,Calvière L,et al.成人烟雾血管病临床或脑损伤进展的预测因素 *Neurology* 2019;93:e388–e397.
44. Hishikawa T,Tokunaga K,Sugiu K 等人累及后循环的缺血性烟雾病成人患者的长期结局 *ActaNeurochir* 2014;156:1745–1751.
45. Deng X,Ge P,Wang S,等人烟雾病的治疗。 *Neurosurg* 2018;65:62–65.
46. Steiner T、Dichgans M、Norrvig B 等人欧洲卒中组织 (ESO) 编制和发布指南的标准操作规程。 *Eur StrokeJ* 2021;6:CXXII–CXXXIV.
47. Guyatt GH、Oxman AD、Schünemann HJ 等人 GRADE 指南:临床流行病学杂志的新系列文章。 *J ClinEpidemiol* 2011;64:380–382.
48. Mascha EJ 和 Vetter TR. 显著性、误差、把握度和样本量:统计学的区组和处理。 *AnesthAnalg* 2018;126:691–698.
49. DerSimonian Rand Laird N. 临床试验荟萃分析。 *Control ClinTrials* 1986;7:177–188.
50. Higgins JP、Thomas J、Chandler J 等人 *Cochrane* 干预系统评价手册。 Chichester:John Wiley&Sons,2019.
51. Sterne JAC,Savovic J,Page MJ,et al. RoB 2: 评估随机试验中偏倚风险的修订工具。 *BMJ* 2019;366:l4898.
52. Sterne JA,Hernán MA,Reeves BC 等人 ROBINS-I: 在非随机化干预研究中评估偏倚风险的工具。 *BMJ* 2016;355:i4919.
53. Hallemeier CL,Rich KM,Grubb RL Jr,等人北美成人烟雾现象的临床特点和结局。 *Stroke* 2006;37:1490–1496.
54. 欧洲人的 Kraemer M、Heienbrok W 和 Berlit P. Moyamoya 病。 *Stroke* 2008;39:3193–3200.
55. Derdeyn CP、Zipfel GJ、Zazulia AR 等人成人特发性烟雾现象的基线血流动力学损害和未来卒中风险:一项前瞻性自然史研究的结果 *Stroke* 2017;48:894–899.
56. Acker G、Lange C、Schatka I 等人乙酰唑胺激发下的脑灌注成像用于检测脑血管储备能力受损: 99mTc-HMPAO SPECT 结果阴性患者的 15O-水 PET 阳性结果。 *J NuclMed* 2018;59:294–298.
57. Du L,Jiang H,Li J 等人烟雾病患者手术血运重建的影像学方法:更新综述。 *NeurosurgRev* 2022;45:343–356.
58. Lee M、Zaharchuk G、Guzman R 等人烟雾病的定量血液动力学研究: 综述 *NeurosurgFocus* 2009;26:E5.
59. Lin Y-H、Kuo M-F、Lu C-J 等人用于评价连续灌注的标准化 MR 灌注评分系统

- 烟雾病的变化和手术结局。 *Am J Neuroradiol* 2019;40:260–266.
60. Noh HJ、Kim SJ、Kim JS 等人成人烟雾病缺血性卒中复发的长期结局和预测因素。 *J NeurolSci* 2015;359:381–388.
 61. Takahashi JC、Funaki T、Houkin K 等人皮质血流动力学衰竭对出血性烟雾病后续出血性卒中和旁路移植术效果的影响：日本成人烟雾试验的补充分析。 *J Neurosurg* 2021;134:940–945.
 62. Yang J、Hong JC、Oh CW 等人成人患者中无症状烟雾病的临床流行病学特征。 *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2014;16:241–246.
 63. Das S、Ray BK、Ghosh R 等人“无症状”烟雾血管病：是否真正无症状？ *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022;31:106432.
 64. Vuignier S、Ito M、Kurusu K 等人常春藤征、痛苦灌注和无症状性烟雾病：FLAIR 成像和 15O-气体正电子发射断层扫描。 *Acta Neurochir* 2013;155:2097–2104.
 65. Kim DY、Son JP、Yeon JY 等人成人烟雾病的梗死模式和同侧状态：多模式磁共振成像研究。 *Stroke* 2017;48:111–116.
 66. Jo KI、Yeon JY、Hong S-C 等人不对称成人烟雾病的临床病程。 *Cerebrovasc Dis* 2014;37:94–101.
 67. Kuroda S、Hashimoto N、Yoshimoto T 等人无症状烟雾病的放射学结果、临床病程和结局：日本多中心调查的结果。 *Stroke* 2007;38:1430–1435.
 68. Jo KI、Kim MS、Yeon JY 等人出血性烟雾病的复发性出血：灌注状态的预后意义。 *J Korean Neurosurg Soc* 2016;59:117–121.
 69. Pilgram-Pastor S、Chapot Rand Kraemer M. The angiographic presentation of European Moyamoya angiopathy. *J Neurol* 2022;269:997–1006.
 70. 谢 A、罗 L、丁 Y 等。成人缺血性和出血性烟雾病：CT 结果。 *Int J Clin Exp Med* 2015;8:21351–21357.
 71. Nakamizo A、Amano T、Michiwaki Y 等人成人烟雾病患者的长期神经认知结果。 *World Neurosurg* 2018;119:e441–e448.
 72. Roder C、Haas P、Fudali M 等人成人烟雾血管病患者的神经心理损害：术前评估以及 MRI 和 H215O PET 的相关性。 *Neurosurg Rev* 2020;43:1615–1622.
 73. Haas P、Fudali M、Wang SS 等。成人烟雾病患者的生活质量受损-术前神经心理学评估以及 MRI 和 H215O PET 结果的相关性。 *Neurosurg Rev* 2022;45:1533–1541.
 74. Czabanka M、Boschi A、Acker G 等人烟雾病的分级允许在双侧血运重建手术中对术后缺血进行分层。 *Acta Neurochir* 2016;158:1895–1900.
 75. Kraemer M、Karakaya R、Matsushige T 等人 STA-MCA 旁路手术在烟雾血管病变中的有效性：对 81 例手术的高加索 Krupp 医院队列的长期随访。 *J Neurol* 2018;265:2425–2433.
 76. Liu XJ、Zhang D、Wang S 等人烟雾病的临床特征和长期结局：单中心研究
 77. 所以 Y、Lee H-Y、Kim K-等人。血运重建术后使用基础/乙酰唑胺应激脑灌注 SPECT 预测儿童烟雾病的临床结局。 *Stroke* 2005;36:1485–1489.
 78. Diehl RR、Samii Cand Diehl Dynamics A. and embolic activity of symptomatic intra-cranial cerebral artery stenoses. *Acta Neurol Scand* 2022;106:173–181.
 79. Kanno I、Uemura K、Higano S 等人根据正电子发射断层扫描测量的局部 CO2 反应性估计缺血脑中最大血管扩张组织的氧摄取分数。 *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:227–235.
 80. Nariai T、Matsushima Y、Imae S 等人选定亚型烟雾病患者的重度血液动力学应激：正电子发射断层扫描研究。 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:663–669.
 81. Nariai T、Senda M、Ishii K 等人慢性脑血流动力学应激中的通气后盗血反应：正电子发射断层扫描研究。 *Stroke* 1998;29:1281–1292.
 82. Goetti R、Warnock G、Kuhn FP 等人烟雾病儿童和年轻成人的定量脑灌注成像：动脉自旋标记-MRI 和 H(2) [(15)O]-PET 的比较。 *Am J Neuroradiol* 2014;35:1022–1028.
 83. Hauser TK、Seeger A、Bender B 等人高碳酸 BOLD MRI 与 H2(15)O PET/CT 用于烟雾病患者血流动力学评价的比较。 *NeuroImage Clin* 2019;22:101713–20190204.
 84. Zhao MY、Fan AP、Chen DY 等人使用动脉自旋标记测量烟雾病的脑血管反应性：来自同步 PET/MRI 的见解。 *J Cereb Blood Flow Metab* 2022;42:1493–1506.
 85. Zerweck L、Roder C、Hauser TK 等人烟雾血管病患者的血流动力学评价：静息态 fMRI 与屏气 fMRI 和 [(15)O] 水 PET 的比较。 *Neuroradiol* 2022;64:553–563.
 86. Araki Y、Yokoyama K、Uda K 等人烟雾病血运重建手术后早期阶段的术后卒中和神经系统结局：年龄分层比较分析。 *Neurosurg Rev* 2021;44:2785–2795.
 87. Funaki T、Takahashi JC、Takagi Y 等人后脑动脉受累对儿童烟雾病长期临床和社会结局的影响。 *J Neurosurg Pediatr* 2013;12:626–632.
 88. Hackenberg A、Battilana B、Hebeisen M 等人儿童烟雾血管病的术前临床症状和卒中负担：定义相关风险变量。 *Eur J Paediatr Neurol* 2021;35:130–136.
 89. Mugikura S、Higano S、Shirane R 等人患有烟雾病的年轻儿科患者的后循环和缺血性卒中的高患病率：诊断时年龄基于血管造影的差异证据。 *Am J Neuroradiol* 2011;32:192–198.
 90. Morioka M、Ohkura A、Negoto T 等人大脑后动脉狭窄性改变是烟雾病脑梗死的主要促成因素。 *Surg Neurol Int* 2018;9:105.
 91. Serra S、Kugler J、Hug M 等人烟雾血管病儿童的术前神经发育。 *Dev Med Child Neurol* 2021;63:218–225.
- 中国 528 例病例的经验。 *J Neurosurg* 2015;122:392–399.

92. Zhang Q, Zhao M, Ge P 等人烟雾病患者的出血模式及其危险因素。 *Eur J Neurol* 2020;27:2499–2507.
93. Kuroda S, Nakayama N, Yamamoto S 等人烟雾病患者 STA-MCA 吻合术和脑实质-硬-肌-动脉-颅周联合血管成形术后的晚期 (5-20 年) 结局。 *J Neurosurg* 2020;134:909–916.
94. Zhao M, Zhang D, Wang S 等人儿童和成人烟雾病患者后循环受累：574 例患者的单中心经验。 *Acta Neurol Belg* 2018;118:227–233.
95. Miyamoto S, Kikuchi H, Karasawa J 等人烟雾病后循环的研究：临床和神经营养学评价。 *J Neurosurg* 1984;61:1032–1037.
96. Takahashi JC, Funaki T, Houkin K 等人出血部位对复发性出血的意义：日本成人烟雾试验中预先规定的分析。 *Stroke* 2016;47:37–43.
97. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K 等人具有高复发风险的出血性烟雾病的血管造影特征：日本成人烟雾试验的补充分析。 *J Neurosurg* 2018;128:777–784.
98. Park W, Ahn JS, Lee HS 等人成人烟雾病手术血运重建后新发脑梗死的危险因素。 *World Neurosurg* 2016;92:65–73.
99. Muraoka S, Araki Y, Kondo G 等人烟雾病患者术后脑梗死危险因素及术后处理。 *World Neurosurg* 2018;113:e190–e199.
100. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A 等人一项全基因组关联研究确定 RNF213 是第一个烟雾病基因。 *J Hum Genet* 2011;56:34–40.
101. Miyatake S, Miyake N, Touho H 等人纯合子 c.14576G > RNF213 的变体可预测早发性和重度烟雾病。 *Neurology* 2012;78:803–810.
102. Kamimura T, Okazaki S, Morimoto T 等人伴有颅内动脉狭窄的早发性卒中中 RNF213 p.R4810K 变异的患病率。 *Stroke* 2019;50:1561–1563.
103. Kim HJ, Choi EH, Chung JW 等人 RNF213 变异在颅内动脉粥样硬化患者血管结局中的作用。 *J Am Heart Assoc* 2021;10:e017660.
104. Hara S, Mukawa M, Akagawa H 等人 RNF213 p.R4810K 变异体的缺失可能表明日本患者患有严重形式的儿童烟雾病。 *J Neurosurg Pediatr* 2022;29:48–56.
105. Nomura S, Yamaguchi K, Akagawa H 等人日本烟雾病患者长期队列的基因型-表型相关性。 *Cerebrovasc Dis* 2019;47:105–111.
106. Harel T, Posey JE, Graham BH 等人新发 RNF213 变异婴儿的烟雾病非典型表现。 *Am J Med Genet A* 2015;167:2742–2747.
107. Kraemer M, Berlitz P, Diesner F 等人专家对烟雾病抗血小板治疗的选择是什么？全球调查结果。 *Eur J Neurol* 2012;19:163–167.
108. Oki K, Katsumata M, Izawa Y 等人日本烟雾病抗血小板治疗管理的趋势：全国调查的结果。 *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:3605–3612.
109. Srinivasan HL, Hausman-Kedem M, Smith ER 等人儿科烟雾病的当前趋势：国际执业医师调查。 *Childs Nerv Syst* 2021;37:2011–2023.
110. Pang CH, Cho W-S, Kang H-S 等人抗血小板药物治疗血流动力学稳定的成人烟雾病的获益和风险。 *Sci Rep* 2021;11:19367.
111. 叶 F, 李 J, 王 T 等。抗血小板药物治疗成人缺血性烟雾病患者的疗效和安全性。 *Front Neurol* 2020;11:608000–20210115.
112. Yamada S, Oki K, Itoh Y, et al. 日本烟雾病研究委员会登记研究中手术和抗血小板治疗在 10 年随访中的作用。 *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:340–349.
113. Lee S, Rivkin MJ, Kirton A, 等人儿童烟雾病：国际儿童卒中研究结果。 *J Child Neurol* 2017;32:924–929.
114. Onozuka D, Hagihara A, Nishimura K 等人非出血性烟雾病患者的院前抗血小板药物使用和入院时的功能状态：一项全国性回顾性队列研究 (J-ASPECT 研究)。 *BMJ Open* 2016;6:e009942.
115. Seo W, Kim J, Choi E 等人在一项全国性研究中抗血小板治疗 (包括西洛他唑) 与改善烟雾病患者生存率的相关性。 *J Am Heart Assoc* 2021;10:e017701.
116. Chen J, Duan L, Xu WH 等人微栓子信号可预测烟雾病患者的脑缺血事件。 *Eur J Neurol* 2014;21:785–790.
117. Horn P, Lanczik O, Vajkoczy P 等人烟雾病的血流动力学储备和高强度瞬时信号。 *Cerebrovasc Dis* 2005;19:141–146.
118. Jeon C, Yeon JY, Jo KI 等人微栓子信号在成人烟雾病伴缺血性卒中中的临床作用。 *Stroke* 2019;50:1130–1135.
119. Sudheer P, Misra S, Nath M 等人卒中亚型中的微栓子信号监测 58 项研究的系统综述和荟萃分析。 *Eur Stroke J* 2021;6:403–411.
120. Pompsch M, Veltkamp R, Diehl RR 等人 Moyamoya 血管病的微栓子信号和抗血小板治疗。 *J Neurol* 2022;269:6605–6612.
121. Shulman JG, Snider S, Vaitkevicius H 等人烟雾综合征中动脉栓子的直接可视化。 *Front Neurol* 2017;8:425–20170824.
122. Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N 等人颅外-颅内旁路术对出血烟雾病患者的影响：日本成人烟雾试验的结果。 *Stroke* 2014;45:1415–1421.
123. Jang DK, Lee KS, Rha HK 等人旁路手术与药物治疗成人症状性烟雾病的比较。 *J Neurosurg* 2017;127:492–502.
124. Kim T, Oh CW, Kwon OK 等人通过直接血运重建预防表现为缺血的成人型烟雾病患者的卒中。 *J Neurosurg* 2016;124:1788–1793.
125. Lee SB, Kim DS, Huh PW 等人 142 例成人烟雾病患者的长期随访结果符合管理方式。 *Acta Neurochir* 2012;154:1179–1187.
126. Kuroda S; AMORE 研究组。无症状烟雾病：文献综述和正在进行的 AMORE 研究。 *Neurol Med Chir* 2015;55:194–198.

127. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K 等人在出血性烟雾病中与脉络膜侧支血管相关的高再出血风险：日本成人烟雾病试验非手术队列的分析 *JNeurosurg* 2019;130:525-530.
128. Kitakami K, Kubo Y, Yabuki M 等人无脑灌注的成人缺血性烟雾病患者单纯药物治疗的5年结局 *CerebrovascDis* 2022;51:158-164.
129. Miyoshi K, Chida K, Kobayashi M 等人接受单独药物治疗症状性缺血性烟雾病且无脑灌注的成人患者的2年临床、脑血流动力学和认知结局：一项前瞻性队列研究。 *Neurosurg* 2019;84:1233-1241.
130. Czabanka M, Peña-Tapia P, Scharf J 等人欧洲烟雾病患者直接和间接脑血运重建治疗的特征 *CerebrovascDis* 2011;32:361-369.
131. Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N 等人柏林分级系统可以对成人烟雾病的发病进行分层并预测围手术期并发症。 *Neurosurg* 2017;81:986-991.
132. Zheng J, Yu LB, Dai KF 等人儿童烟雾病多中心队列的临床特征、手术治疗和长期结局。 *FrontNeurol* 2019;10:14-20190122.
133. Choi JU, Seok Kim D, Kim EY 等人烟雾病的自然史：手术组和非手术组日常生活活动能力的比较。 *Clin NeurolNeurosurg* 1997;99:S11-S18.
134. Po C, Nosadini M, Zedde M 等人意大利儿童烟雾病和综合征：多中心队列研究 *FrontPediatr* 2022;10:892445-20220506.
135. Tho-Calvi SC, Thompson D, Saunders D 等人英国儿童烟雾病队列的临床特点、病程和结果。 *Neurology* 2018;90:e763-e770.
136. Kim SK, Seol HJ, Cho BK 等人年轻患者中的烟雾病：其侵袭性临床病程和积极手术治疗的作用。 *Neurosurg* 2004;54:840-844.
137. Ha EJ, Kim KH, Wang KC 等人629例烟雾病儿童间接旁路移植术的长期结局：纵向和横断面分析。 *Stroke* 2019;50:3177-3183.
138. Riordan CP, Storey A, Cote DJ 等人接受软脑膜联合血管病变的烟雾病儿科患者的20年以上随访结果。 *J NeurosurgPediatr* 2019;23:586-592.
139. Bang JS, Kwon O-K, Kim JE 等人成人烟雾病中直接和间接血运重建方式与OSIRIS项目的定量血管造影比较 *Neurosurg* 2012;70:625-633.
140. Choi W-S, Lee S-B, Kim D-S 等人来自单个机构的44例成人出血性烟雾病患者的13年经验：按治疗方式进行的临床分析。 *J Cerebrovasc EndovascNeurosurg* 2013;15:191-199.
141. 高 P, 陈 D, 袁 S 等。不同旁路手术方式治疗成人缺血性烟雾病的随访结果。 *Br JNeurosurg*. 2021年09月23日打印前的电子版。 DOI : 10.1080/02688697.2021.1981239.
142. Gross BA 和 Du R. 成人烟雾病血运重建后。 *ActaNeurochir* 2013;155:247-254.
143. Kim D-S, Huh P-W, Kim H-S 等人成人烟雾病的手术治疗：直接和间接旁路联合手术与间接旁路手术。 *Neurol MedChir* 2012;52:333-338.
144. Lai PMR, Patel NJ, Frerichs KU 等人北美烟雾病队列中直接与间接血运重建的比较。 *Neurosurg* 2021;89:315-322.
145. Acker G, Fekonja Land Vajkoczy P. Surgical management of moyamoya disease. *Stroke* 2018;49:476-482.
146. Deng X, Gao F, Zhang D 等人成人缺血性烟雾病的直接与间接旁路：倾向评分匹配分析。 *JNeurosurg* 2018;128:1785-1791.
147. Sun H, Wilson C, Ozpinar A 等人成人烟雾病旁路术后的围手术期并发症和长期结局系统综述和荟萃分析。 *WorldNeurosurg* 2016;92:179-188.
148. Sadashiva N, Reddy YV, Arima A 等人烟雾病：来自非流行区的70例患者的直接和间接血运重建经验。 *NeurolIndia* 2016;64:S78-S86.
149. Houkin K, Kuroda S, Ishikawa T 等人烟雾病血运重建后的新生血管形成（血管生成）。哪种技术对烟雾病最有用？ *ActaNeurochir* 2000;142:269-276.
150. Mikami T, Suzuki H, Ukai R 等人烟雾病搭桥术后即刻发生急性血栓形成的预测因素。 *NeurosurgRev* 2020;43:609-617.
151. Hara S, Nariai T, Inaji M 等人烟雾病患者间接血运重建后的成像模式和术后梗死机制。 *WorldNeurosurg* 2021;155:e510-e521.
152. Schubert GA, Biermann P, Weiss C 等人颅外/颅内旁路手术的风险概况-抗血小板药物的作用、疾病病理学和168例直接血运重建手术的手术技术。 *WorldNeurosurg* 2014;82:672-677.
153. Kanamori F, Araki Y, Yokoyama K 等人阿司匹林和肝素治疗对烟雾病患者围手术期结局的影响。 *ActaNeurochir* 2021;163:1485-1491.
154. Zhao Y, Zhang Q, Zhang D 等人阿司匹林在成人缺血性烟雾病术后管理中的作用。 *WorldNeurosurg* 2017;105:728-731.
155. Lu J, Shi G, Zhao Y 等人脑血管旁路手术后患者使用阿司匹林的效果和安全性。 *Stroke VascNeurol* 2021;6:624-630.
156. Kraemer M, Sassen J, Karakaya R 等人Moyamoya angiopathy: early postoperative course within 3 months after STA-MCA-bypass surgery in Europe-a retrospective analysis of 64 procedures. *JNeurol* 2018;265:2370-2378.
157. Ishikawa T, Yamaguchi K, Kawashima A 等人烟雾病患者直接搭桥手术后应用局部脑血流预测出血性脑高灌注综合征的发生 *WorldNeurosurg* 2018;119:e750-e756.
158. Hwang JW, Yang HM, Lee H 等人成人颞浅动脉-大脑中动脉吻合术后症状性脑高灌注的预测因素

- 烟雾病患者。 *Br J Anaesth* 2013;110:773-779.
159. Yu J, Zhang J, Li J 等人烟雾病患者血运重建术后的脑高灌注综合征：系统综述和荟萃分析。 *World Neurosurg* 2020;135:357-366.
 160. Nishizawa T, Fujimura M, Katsuki M 等人三维飞行时间磁共振血管造影预测成人烟雾病患者颞浅动脉-大脑中动脉吻合术后的脑颈高灌注。 *Cerebrovasc Dis* 2020;49:396-403.
 161. Zhang M, Tang J, Liu N 等人两种类型成人烟雾病的术后功能结局和预后因素。 *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:104846.
 162. Staartjes VE, Broggi M, Zattera CM 等人颅内肿瘤术后功能损害临床预测模型的开发和外部验证。 *J Neurosurg* 2021;134:1743-1750.
 163. Xu S, Zhang J, Wang S 等人急性发作的烟雾病患者血运重建的最佳手术时间。 *World Neurosurg* 2018;114:e412-e416.
 164. Kim S-H, Choi J-U, Yang K-H 等人烟雾病患者术后缺血性并发症的危险因素。 *J Neurosurg* 2005;103:433-438.
 165. Kelly ME, Bell-Stephens TE, Marks MP 等人单侧烟雾病的进展：一个临床系列。 *Cerebrovasc Dis* 2006;22:109-115.
 166. Kim JE, Kim KM, Kim JG 等人成人烟雾病的临床特征与诊断的特殊参考。 *Neurol Med Chir* 2012;52:311-317.
 167. Park EK, Lee YH, Shim KW 等人儿科患者单侧烟雾病的自然史和进展因素。 *Childs Nerv Syst* 2011;27:1281-1287.
 168. Oomori D, Kubo Y, Yabuki M 等人接受药物治疗的成人缺血性烟雾病（无脑灌注）患者的血管造影疾病进展：5年前瞻性队列的补充分析。 *Neurosurg Rev* 2022;45:1553-1561.
 169. Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y 等人烟雾病患者直接搭桥术后晚期脑血管事件的发生率：单中心的描述性纵向研究。 *Acta Neurochir* 2014;156:551-559.
 170. Smith ER, Scott RM. 单侧烟雾综合征的疾病进展。 *Neurosurg Focus* 2008;24:E17.
 171. Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K 等人成人烟雾病疾病进展的发病率和临床特征。 *Stroke* 2005;36:2148-2153.
 172. Connolly F, Alsolivany J, Czabanka M 等人通过双功能多普勒超声评估颞浅动脉的血容量流动：预测烟雾病的颅外-颅内旁路通畅性。 *J Neurosurg* 2021;135:1666-1673.
 173. Ogawa S, Abe H, Katsuta T 等人成人缺血性烟雾病间接旁路术后使用颞浅动脉双功能超声进行早期和非侵入性评价。 *Acta Neurochir* 2017;159:577-582.
 174. Ntaios G, Bornstein NM, Caso V 等人欧洲卒中组织指南：标准操作规程。 *Int J Stroke* 2015;10:128-135.