

环指蛋白 213 基因多态性与烟雾病临床表型的研究进展

彭俊宇 邢红霞

453100 新乡医学院第一附属医院神经内科(彭俊宇); 453003 新乡医学院第三附属医院神经内科(邢红霞)

通信作者: 邢红霞, Email: xhxwh02@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.07.012

【摘要】 烟雾病是以脑血管造影表现为左右两侧颈内动脉终末端及其分支起始部慢性进展性狭窄和闭塞, 并伴有颅内烟雾样血管增生的脑血管疾病。部分患者伴有大脑后动脉的狭窄或闭塞性病变。遗传因素参与该病的发生及进展。环指蛋白 213(RNF213) 基因是烟雾病的主要易感基因, 该基因的多态性与烟雾病患者的发病年龄、家族史、受累血管分布、起病形式、侧支循环形成等方面存在关联, 并且其有望能够成为该病不同表型的核酸标志物, 为临床工作者及时采取相应的干预措施提供依据。现就 RNF213 基因与烟雾病临床表型研究进展进行综述。

【关键词】 烟雾病; 基因; 环指蛋白 213; 表型; 综述

基金项目: 新乡市科技攻关计划项目(GG2020038)

Research progress in ring finger protein 213 gene polymorphism and clinical phenotype of moyamoya disease Peng Junyu, Xing Hongxia

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China; Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China

Corresponding author: Xing Hongxia, Email: xhxwh02@163.com

【Abstract】 Moyamoya disease is a cerebrovascular disease in which the terminal ends of the internal carotid arteries and their branches are gradually progressively stenosis and occlusion on cerebrovascular angiography, as well as smoke-like vascular proliferation. Some patients have stenosis or occlusion of the posterior cerebral artery. Genetic factors are involved in the occurrence and progression of this disease. The ring finger protein 213 (RNF213) gene is the main susceptibility gene for moyamoya disease. The polymorphism of this gene is associated with the patient's age of onset, family history, distribution of affected blood vessels, form of onset, and formation of collateral circulation. This gene is expected to become a nucleic acid marker for different phenotypes of moyamoya disease, so that clinical workers can take appropriate intervention measures in time. This article reviews the research progress of RNF213 gene and clinical phenotype of moyamoya disease.

【Key words】 Moyamoya disease; Genes; Ring finger protein 213; Phenotype; Review

Fund program: The Key Science and Technology Project of Xinxiang City (GG2020038)

烟雾病又称脑底异常血管网病、Willis 环自发性闭塞, 是以血管造影表现颅内特定部位动脉, 即左右两侧颈内动脉终末端、大脑前中动脉起始部慢性进展性狭窄及闭塞, 并伴有颅内类似烟雾状血管异常增生的一种脑血管疾病^[1]。部分患者同时伴有大脑后动脉的狭窄或闭塞性病变^[2]。烟雾病常以病变血管内膜纤维增生、血管壁中膜变薄、血管外径缩小为病理改变^[3]。该病起病人群呈儿童

和青年双峰样分布, 总体年龄偏低, 女性患者比例稍高于男性或两者相当, 临床表现为短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、脑梗死、蛛网膜下腔出血、脑实质出血、头痛、癫痫、认知功能异常等, 是儿童和青年卒中的重要原因之一^[4]。随着非侵入性影像诊疗技术的进步, 烟雾病患者的检出率上升, 一些无症状烟雾病患者也被发现。自 1969 年日本学者首次报道烟雾病以来, 世界各国及各民族

人群均有报道,其中东亚人群在这一疾病人群中占有较高的比重,而欧美国家人群相对少见^[5]。经历数十年的研究后,其病因及发病机制仍未明确,特定地区及人群高发病率、家族聚集性病例存在、易感基因的报道提示遗传因素在烟雾病发生发展中占据重要地位^[1,5]。易感基因多态性与烟雾病患者的发病年龄、起病模式、严重程度、预后情况等临床特点存在关联,有望成为该病的生物标志物,进而为烟雾病患者临床诊疗决策的制订提供依据。现就烟雾病易感基因环指蛋白213(ring finger protein 213, RNF213)基因多态性与烟雾病临床表型关联进行综述,以期对烟雾病的早期诊疗、预后判断提供一定的帮助。

一、RNF213基因与烟雾病

RNF213基因是经全基因组关联研究和外显子组测序鉴定确定的烟雾病易感基因,其定位于人类第17号染色体q25.3区域,包含72段外显子,能够编码一种含有5256个氨基酸序列的蛋白质。该蛋白质具有能量依赖催化蛋白解聚酶及泛素化连接酶功能,参与DNA修复、转录调节、细胞周期、信号转导等生理过程。国内外研究显示烟雾病患者RNF213基因上存在多个单核苷酸位点变异^[6-8]。rs112735431位点的变异在95%的家族性烟雾病患者和79%的散发性病例中被确认,且在不同国家烟雾病人群中均有报道,其中与中国、日本、韩国等东亚国家烟雾病患者关系密切,是东亚烟雾病患者最强的遗传易感性因素,此位点被称为烟雾病的始祖变异^[7,9-10]。该单核苷酸位点位于RNF213基因第60号外显子片段上,野生基因型为GG,基因变异的结果导致杂合突变基因型GA以及纯合突变基因型AA的产生,进而使其所在密码子编码的氨基酸由精氨酸变为赖氨酸。rs112735431的变异是近年来烟雾病研究中的热点,此单核苷酸位点不同基因型携带患者在起病年龄、性别比重、临床表现、侧支血管形成等方面存在不同。除此位点外,RNF213基因上rs148731719、rs9916351、rs8074015等位点的多态性也被观察到与烟雾病患者存在关联,但这种关联仅存在于特定种族人群中^[11-12]。rs138615753、rs201733659、rs540300391、rs371978343等位点的变异仅在少数烟雾病个体中发现,它们与烟雾病的关联需要进一步探究^[6-7]。

二、RNF213基因与烟雾病致病机制

烟雾病病因及进展机制未明主要是由于易感基因RNF213的功能尚未阐明。基因敲除及对基

因表达水平进行干预是研究其功能的重要方法。RNF213基因敲低的斑马鱼头部出现异常新生血管提示该基因在血管生成方面产生一定影响^[13]。RNF213基因缺陷小鼠在缺血诱导下可产生血管壁内膜及中层变薄的现象,血管因而容易受到血流动力学应力和继发性损伤,有可能促进烟雾病的形成与发展^[14]。在慢性缺血条件下RNF213基因敲除小鼠的血管生成状况更好,这与烟雾病细小血管的形成可能存在共同机制^[15]。除了在缺血条件下RNF213基因与血管生成有关,RNF213基因也可能通过免疫损伤参与烟雾病发病。已知RNF213基因主要在脾脏、白细胞和淋巴结等免疫组织中表达,给予基因缺陷小鼠免疫佐剂后,其调节性T细胞的比例降低,提示RNF213基因可能会损害免疫自我耐受性而影响血管重塑,从而促进烟雾病发病^[16]。炎症反应可以使血管平滑肌细胞增生和内皮细胞增殖,造成管腔狭窄和侧支血管形成。烟雾病患者血清和脑脊液中多种促炎因子、血管生成因子的表达水平增加。研究提示炎症因子主要通过两种途径参与烟雾病的发生发展,一是抗炎因子直接或间接激活血管生成介质途径。IL-4、IL-10、IL-13、干扰素(interferon, IFN)- α 等抗炎因子使血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶等血管生成介质水平增加,促进血管内皮细胞生长,导致烟雾病的开始或进展。二是RNF213基因参与的促炎因子途径^[17]。体内外试验表明IFN- β 等促炎因子能够通过RNF213基因启动子区域的结合位点激活RNF213转录,提高该基因在蛋白质水平的表达,RNF213蛋白通过在内皮细胞血管生成中作为磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶通路的下游效应器调控血管生成介质的表达^[18-20]。

RNF213基因rs112735431位点的变异对该基因的具体功能影响仍在探究中,目前的研究提示rs112735431位点的变异虽然可引起RNF213蛋白局部结构变化,但对RNF213蛋白的酶学性质没有显著改变^[21]。该位点变异的转基因小鼠并不能产生烟雾病样血管^[22]。但体外的细胞实验表明其变异影响RNF213基因介导的内皮细胞血管生成活性及增殖。该位点变异能够通过抑制Securin等有丝分裂相关基因的表达水平延缓细胞有丝分裂进展,进而抑制其来源的诱导多能干细胞发育的血管内皮细胞(induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells, iPSECs)血管生成活性和人脐静脉内皮细胞的血管生成活性及增殖。当血管壁内皮细胞受损时,rs112735431变异者的iPSECs血管生成

活性的降低会调控血管平滑肌细胞的迁移和增殖,导致内膜的增生^[23-24]。

相关研究结果提示RNF213基因参与了缺氧、脂质代谢、信号转导和血管生成^[25-27]。这与烟雾病血管闭塞、细小血管形成的病理机制存在密切关联,然而单纯的RNF213基因变异并不能产生典型的烟雾病样血管改变,在基因变异的基础上,炎症、免疫异常应答、缺氧等情况的发生作为触发因素促进烟雾病发生进展,但是这些触发因素与RNF213基因的相互作用仍需进一步探究。rs112735431位点的变异对RNF213基因自身可能影响不大,但其影响了RNF213蛋白与其他蛋白的相互作用及细胞增殖基因的表达,这背后的机制仍需进一步研究。

三、RNF213基因与烟雾病患者的一般情况

烟雾病患者的发病年龄分布广泛,可以发生在从童年到成年的任何年龄^[5]。无论是中国、日本、韩国等烟雾病高发国家,还是美国等发病率相对较低的国家,其人群发病年龄均呈双峰样分布。患者起病年龄可能与易感基因的多态性存在关联,这一结果在不同地区烟雾病患者队列中存在一致性。两项以中国烟雾病患者为研究对象的研究表明RNF213基因rs112735431位点GA基因型患者整体发病年龄低于GG基因型患者,AA、GA和GG基因型患者的发病年龄中位数呈逐渐上升趋势,且在儿童时期起病的烟雾病患者中,GA或AA基因型患者多于GG基因型患者;与GG基因型患者相比,AA基因型患者在儿童期发病更常见^[6,28]。这一现象不仅存在于中国烟雾病患者队列中,在以日本、韩国、印度烟雾病患者为队列的研究中得到了同样的结果^[29-31]。此外,在家族性烟雾病病例报道中,AA基因型患者的起病年龄更小^[32]。除rs112735431位点不同基因型与起病年龄存在关联外,rs371441113位点GA基因型更多见于韩国成人烟雾病患者,rs9916351位点与中国低龄烟雾病患者存在关联^[8,33]。

在性别方面,中国烟雾病患者中男女比例大致相同,日本、韩国女性患者略高于男性患者^[4]。一项以中国烟雾病患者为队列的研究表明与rs112735431位点野生型患者相比,在突变组中男性患者所占比重较低^[34]。而另一项中国烟雾病患者队列研究则表明烟雾病患者的性别与rs112735431位点没有关联^[6]。同样在韩国烟雾病患者队列中也没有观察到两者存在显著关联^[30]。

烟雾病人群中,有10%~15%为家族性病例^[35-36]。在家族性病例中,RNF213基因rs112735431变异出

现的情况较散发性烟雾病患者更为常见。无论是在中国烟雾病患者队列中还是在日本、韩国队列中均存在与GG基因型患者组相比,GA基因型患者组有更多家族性病例的结果^[6,29-30]。此外在印度烟雾病患者队列中,与GG基因型患者组相比,AA基因型患者组有更多家族性病例^[31]。

高血压是心脑血管疾病的重要危险因素,与卒中密切相关,可改变脑血管结构,对脑血管功能产生深远的不良影响。在一项中国烟雾病队列研究中,28.8%的烟雾病患者合并有高血压,并且该研究在进行平均60个月的随访后表明,在烟雾病患者中非高血压组预后明显优于高血压组,高血压患者易发生脑梗死、脑出血等术后并发症^[37]。RNF213基因变异可能与烟雾病患者高血压情况的出现存在关联。一项以韩国烟雾病患者为对象的研究表明,与rs112735431位点GG基因型患者相比,GA基因型患者高血压发生率更高,这一结果可能与内皮功能障碍相关^[38]。而在中国烟雾病队列的数据则表明结果与其相反,与突变基因型患者相比,野生型基因患者高血压病史的情况多见^[39-40]。

不同烟雾病患者队列研究提示RNF213基因rs112735431位点突变基因型患者整体的发病年龄较低、存在家族性病例的比例更高,提示临床上对低龄患者及突变基因型患者亲属进行该位点的检测是必要的,为及时采取相应的干预提供依据。在此位点与性别、高血压的发生率关联方面,各研究缺少一致性的结论,在更多的队列中进行分析是必要的。

四、RNF213基因与烟雾病患者的临床表现

烟雾病病变部位以颅内前循环动脉血管为主,强调颈内动脉颅内段及颈内动脉分支渐进的狭窄或闭塞,研究表明RNF213基因可能优先影响起源于颈内动脉的前循环脑血管病变^[41]。RNF213基因这一致病特点与烟雾病典型的病变血管分布具有一致性。在临床工作中发现部分烟雾病患者除上述典型性的病变外,常常还伴有大脑后动脉等后循环血管的异常。烟雾病患者大脑后动脉的狭窄或闭塞性改变被确定为是预测其发生脑梗死的重要独立因素^[2,42]。然而这一现象的出现与rs112735431单核苷酸位点存在一定关联。在中国和韩国的烟雾病队列中均观察到与GG基因型患者相比,GA基因型患者更容易累及大脑后动脉这一现象^[6,28,43]。但是这种现象在另一项韩国烟雾病队列中并没有观察到明显的相关性^[30]。日本的一项研究表明与GA组相比,AA组累及大脑后动脉更常见^[29]。

烟雾病的起病症状多种多样,国际多中心卒中数据库显示,90%的烟雾病患者最初表现为缺血性脑卒中,7.5%为TIA,2.5%为出血性脑卒中^[44]。在儿童时期由于尚未形成充分的血流代偿,常表现为TIA、脑梗死等缺血样症状。随着年龄的增长,颅内烟雾状脆弱血管代偿增加,成人主要表现为蛛网膜下腔出血、脑实质出血等出血样症状。此外,随着非侵入性检疗技术的提高,一些无症状烟雾病患者也被检查出来。研究表明,RNF213基因rs112735431位点不同基因型其临床表现存在差别。两项中国烟雾病队列的研究提示与野生基因型患者组相比,突变基因型患者多以TIA表现为发病形式,发生颅内出血情况较少^[34,40]。另一项研究结果提示与GG基因型患者比较,GA基因型患者发生缺血性情况多见^[6]。除了缺血情况的发生在不同基因型中存在差异外,有研究表明在癫痫发作上,AA基因型患者比GA基因型患者更常见^[28]。在日本烟雾病的队列中,有研究观察到AA基因型患者以脑梗死起病,与GA和GG基因型患者相比,AA基因型患者脑梗死多见,但在TIA的发生率方面,AA基因型患者低于GA基因型患者,然而在癫痫发作、颅内出血方面3组无差异^[29]。另一项日本的队列研究表明与GG基因型患者相比,GA型基因型患者发生TIA的情况更常见,同样3种基因型患者在脑梗死及脑出血发生率方面没差异^[10]。韩国烟雾病的队列研究显示,AA基因型患者脑梗死、认知障碍的发生率高于GA和GG基因型患者,GG基因型患者比AA基因型患者更有可能在神经学上无症状^[30]。除了上述rs112735431变异与临床表现相关外,RNF213基因rs148731719位点的变异被认为与中国出血型烟雾病相关,rs371441113位点的变异被认为与韩国缺血型烟雾病相关^[8,45]。

多项研究提示,RNF213基因rs112735431位点突变基因型患者累及大脑后动脉更常见,其多以TIA、脑梗死等颅内缺血表现为起病形式,在颅内出血的发生率、癫痫发作等其他临床表现各队列存在不同研究结果,这或许与遗传背景、生活环境的差异有关。rs148731719、rs371441113位点与烟雾病患者临床表现的关系仅在单一队列研究中报道,结果需要进一步在不同队列中验证。

五、RNF213基因与烟雾病患者的预后

对于烟雾病的治疗,由于其发病机制仍未完全阐明,治疗方法有限^[46]。目前主要有以对症支持治疗为原则的内科保守治疗和外科血运重建手术治

疗。有研究表明在减少卒中复发方面,手术治疗优于保守治疗^[36,47]。在没有缺血或出血事件的无症状患者中,早期手术干预被证明可以改善临床结果,预防缺血或出血事件的发生^[48]。烟雾病的外科手术主要包括直接血运重建术、间接血运重建术及联合血运重建术,其目的是建立颅内外血流的联通,使颅内异常血运部位具有一定代偿储备,进而减少症状的发生及疾病的进展。手术血运重建的效果取决于术后颅外颈动脉向缺血脑组织侧支形成的情况^[49]。不同的手术方案各有优缺点,这是烟雾病患者最佳手术方案的确定存在争议的原因。直接血运重建术存在尽快解决缺血和出血发作的可能,改善脑血流动力学,但是其手术操作复杂,手术时间长,患者自身需要有合适的受体和供体动脉,且术后可能会出现高灌注综合征甚至出血情况。间接血运重建术操作简单,通常被认为更安全、更可行,但其侧支循环的形成需要数月的时间且存在部分患者长时间没有形成侧支通路的情况^[50-52]。两项荟萃分析的结果表明接受直接血运重建和联合血运重建手术的患者预后优于实施间接血运重建手术的患者^[53-54]。

最近的研究表明RNF213基因rs112735431位点突变可能在烟雾病患者侧支形成的发展中发挥重要作用,一项以韩国患者为队列的研究表明rs112735431位点GG基因型患者组的软脑膜侧支血流从后循环到前循环出现的频率高于GA基因型患者组,并且认为依据RNF213基因突变的存在,间接旁路手术或直接旁路手术可能会有不同的结果,并通过术后血管造影评估推测RNF213基因突变患者的术后侧支形成优于RNF213基因未突变患者^[43]。在一项中国烟雾病的队列研究中,对烟雾病患者血运重建术7个月后进行血管造影随访,发现rs112735431位点变异与术后侧支循环形成之间存在紧密联系。rs112735431位点杂合子基因型患者组比野生基因型患者具有更好的术后侧支形成,并推测其背后的机制可能在杂合子优势理论中找到。杂合基因型患者比纯合基因型和野生基因型患者具有更高的相对适应度^[39]。

一些研究探索了RNF213基因对烟雾病患者术后临床结局的预测作用。rs112735431位点可能与烟雾病患者术后的长期临床表现或不良预后无关。一项以接受了直接或联合旁路血管重建术后日本烟雾病患者为对象的回顾性研究,进行了以100个月为中位时间的随访,结果表明不同rs112735431位点基因型患者在术后1个月内症状性卒中发生率、

术后1个月卒中复发情况,以及神经功能改善方面没有显著差异^[10]。一项中国烟雾病患者的研究表明,在手术后53个月的长期随访中,rs112735431位点的变异与中国烟雾病患者的长期临床结果没有关联^[40]。另一项以中国烟雾病患者脑-硬脑膜-动脉血管融合术后经过32个月的随访研究结果表明,rs112735431位点的基因型对患者长期的预后没有预测作用^[34]。

中国和韩国烟雾病患者队列研究表明,RNF213基因rs112735431位点突变基因型患者血运重建术后有更丰富的侧支形成,这一现象可在杂合子优势理论中得到解释,但仍需其他不同地区队列进一步验证。尽管影响患者术后结果有多种因素,例如疾病的严重程度、适当的手术时机、是否合并有其他疾病等,但目前的研究表明rs112735431位点可能与烟雾病患者术后的长期临床表现没有关联。

六、小结与展望

烟雾病的发病机制尚未明确,目前研究结果表明这是一种复杂的遗传因素参与的疾病。RNF213基因在致病过程中起一定作用,该基因rs112735431位点是烟雾病研究的热点,国内外多项研究表明该位点不同基因型患者在发病年龄、有无家族史、是否存在大脑后动脉病变、起病形式等临床表型方面存在不同,这种差异的存在提示该位点具有基因剂量依赖效应,这为临床工作者对该位点不同基因型烟雾病患者及时采取不同的临床干预措施提供理论依据。RNF213基因其他位点与患者临床表型的研究报道较少,且研究对象种族及报道方面单一,这限制了其他位点在临床中的应用。基因多态性与临床表型的关联研究不仅为临床决策的制订提供一定帮助,还可能为病因及发病机制的研究提供新的方向,因此需要继续对RNF213基因不同位点、不同烟雾病易感基因进行临床表型的关联研究,从而探究烟雾病本质。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写、文献调研与整理为彭俊宇,构思与设计、论文修订为邢红霞

参 考 文 献

- [1] Mertens R, Graupera M, Gerhardt H, et al. The genetic basis of moyamoya disease[J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(1): 25-45. DOI: 10.1007/s12975-021-00940-2.
- [2] Ohkura A, Negoto T, Aoki T, et al. Stenotic changes of the posterior cerebral artery are a major contributing factor for cerebral infarction in moyamoya disease[J]. *Surg Neurol Int*, 2018, 9: 105. DOI: 10.4103/sni.sni_18_18.
- [3] Hu J, Luo J, Chen Q. The susceptibility pathogenesis of moyamoya disease[J]. *World Neurosurg*, 2017, 101: 731-741. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.01.083.
- [4] Bao XY, Wang QN, Zhang Y, et al. Epidemiology of moyamoya disease in China: single-center, population-based study[J]. *World Neurosurg*, 2019, 122: e917-e923. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.10.175.
- [5] Shang S, Zhou D, Ya J, et al. Progress in moyamoya disease[J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43(2): 371-382. DOI: 10.1007/s10143-018-0994-5.
- [6] Zhang Q, Liu Y, Zhang D, et al. RNF213 as the major susceptibility gene for Chinese patients with moyamoya disease and its clinical relevance[J]. *J Neurosurg*, 2017, 126(4): 1106-1113. DOI: 10.3171/2016.2.JNS152173.
- [7] Jang MA, Chung JW, Yeon JY, et al. Frequency and significance of rare RNF213 variants in patients with adult moyamoya disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179689. DOI: 10.1371/journal.pone.0179689.
- [8] Park YS, An HJ, Kim JO, et al. The role of RNF213 4810G>A and 4950G>A variants in patients with moyamoya disease in Korea[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2477. DOI: 10.3390/ijms18112477.
- [9] Wang Y, Mambiya M, Li Q, et al. RNF213 p.R4810K polymorphism and the risk of moyamoya disease, intracranial major artery stenosis/occlusion, and quasi-moyamoya disease: a Meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(8): 2259-2270. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.013.
- [10] Nomura S, Yamaguchi K, Akagawa H, et al. Genotype-phenotype correlation in long-term cohort of Japanese patients with moyamoya disease[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2019, 47(3/4): 105-111. DOI: 10.1159/000499699.
- [11] Wang X, Zhang Z, Liu W, et al. Impacts and interactions of PDGFRB, MMP-3, TIMP-2, and RNF213 polymorphisms on the risk of moyamoya disease in Han Chinese human subjects[J]. *Gene*, 2013, 526(2): 437-442. DOI: 10.1016/j.gene.2013.05.083.
- [12] Zhu B, Liu X, Zhen X, et al. RNF213 gene polymorphism rs9916351 and rs8074015 significantly associated with moyamoya disease in Chinese population[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(14): 851. DOI: 10.21037/atm-20-1040.
- [13] Liu W, Morito D, Takashima S, et al. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22542. DOI: 10.1371/journal.pone.0022542.
- [14] Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, et al. Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-T magnetic resonance angiography and histopathological analysis in mice lacking RNF213: a susceptibility gene for moyamoya disease[J]. *Brain Res*, 2014, 1552: 64-71. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.01.011.
- [15] Ito A, Fujimura M, Niizuma K, et al. Enhanced post-ischemic angiogenesis in mice lacking RNF213: a susceptibility gene for moyamoya disease[J]. *Brain Res*, 2015, 1594: 310-320. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.11.014.
- [16] Kanoke A, Fujimura M, Niizuma K, et al. Temporal profile of magnetic resonance angiography and decreased ratio of regulatory T cells after immunological adjuvant administration to mice lacking RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease[J]. *Brain Res*, 2016, 1642: 1-9. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.03.009.

- [17] Mikami T, Suzuki H, Komatsu K, et al. Influence of inflammatory disease on the pathophysiology of moyamoya disease and quasi-moyamoya disease[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2019, 59(10): 361-370. DOI: 10.2176/nmc.ra.2019-0059.
- [18] Kobayashi H, Matsuda Y, Hitomi T, et al. Biochemical and functional characterization of RNF213 (mysterin) R4810K, a susceptibility mutation of moyamoya disease, in angiogenesis in vitro and in vivo[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(7): e002146. DOI: 10.1161/JAHA.115.002146.
- [19] Ohkubo K, Sakai Y, Inoue H, et al. Moyamoya disease susceptibility gene RNF213 links inflammatory and angiogenic signals in endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13191. DOI: 10.1038/srep13191.
- [20] Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, et al. Increased vascular MMP-9 in mice lacking RNF213: moyamoya disease susceptibility gene[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(18): 1442-1446. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000289.
- [21] Ahel J, Lehner A, Vogel A, et al. Moyamoya disease factor RNF213 is a giant E3 ligase with a dynein-like core and a distinct ubiquitin-transfer mechanism[J]. *Elife*, 2020, 9: e56185. DOI: 10.7554/eLife.56185.
- [22] Kanoke A, Fujimura M, Niizuma K, et al. Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-tesla magnetic resonance angiography and histological analysis in mice with the R4859K mutation of RNF213, the susceptibility gene for moyamoya disease[J]. *Brain Res*, 2015, 1624: 497-505. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.07.039.
- [23] Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, et al. Downregulation of securin by the variant RNF213 R4810K (rs112735431, G>A) reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 438(1): 13-19. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.07.004.
- [24] Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, et al. The moyamoya disease susceptibility variant RNF213 R4810K (rs112735431) induces genomic instability by mitotic abnormality[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439(4): 419-426. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.08.067.
- [25] Banh RS, Iorio C, Marcotte R, et al. PTP1B controls non-mitochondrial oxygen consumption by regulating RNF213 to promote tumour survival during hypoxia[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(7): 803-813. DOI: 10.1038/ncb3376.
- [26] Piccolis M, Bond LM, Kampmann M, et al. Probing the global cellular responses to lipotoxicity caused by saturated fatty acids[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(1): 32-44, e8. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.01.036.
- [27] Sugihara M, Morito D, Ainuki S, et al. The AAA+ ATPase/ubiquitin ligase mysterin stabilizes cytoplasmic lipid droplets[J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(3): 949-960. DOI: 10.1083/jcb.201712120.
- [28] Wang Y, Zhang Z, Wei L, et al. Predictive role of heterozygous p.R4810K of RNF213 in the phenotype of Chinese moyamoya disease[J]. *Neurology*, 2020, 94(7): e678-e686. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008901.
- [29] Miyatake S, Miyake N, Touho H, et al. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease[J]. *Neurology*, 2012, 78(11): 803-810. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318249f71f.
- [30] Kim EH, Yum MS, Ra YS, et al. Importance of RNF213 polymorphism on clinical features and long-term outcome in moyamoya disease[J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(5): 1221-1227. DOI: 10.3171/2015.4.JNS142900.
- [31] K A, Shafeeqe CM, Sudhir JB, et al. Ethnic variation and the relevance of homozygous RNF 213 p.R4810K variant in the phenotype of Indian Moya moya disease[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0243925. DOI: 10.1371/journal.pone.0243925.
- [32] Miyatake S, Touho H, Miyake N, et al. Sibling cases of moyamoya disease having homozygous and heterozygous c.14576G>A variant in RNF213 showed varying clinical course and severity[J]. *J Hum Genet*, 2012, 57(12): 804-806. DOI: 10.1038/jhg.2012.105.
- [33] Duan L, Wei L, Tian Y, et al. Novel susceptibility loci for moyamoya disease revealed by a genome-wide association study[J]. *Stroke*, 2018, 49(1): 11-18. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017430.
- [34] Wang X, Zhang Z, Wang Y, et al. Clinical and genetic risk factors of long-term outcomes after encephaloduroarteriosynangiosis in moyamoya disease in China[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(7): 105847. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105847.
- [35] Gaillard J, Klein J, Duran D, et al. Incidence, clinical features, and treatment of familial moyamoya in pediatric patients: a single-institution series[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2017, 19(5): 553-559. DOI: 10.3171/2016.12.PEDS16468.
- [36] Gupta A, Tyagi A, Romo M, et al. Moyamoya disease: a review of current literature[J]. *Cureus*, 2020, 12(8): e10141. DOI: 10.7759/cureus.10141.
- [37] Ma Y, Zhao M, Deng X, et al. Comparison of clinical outcomes and characteristics between patients with and without hypertension in moyamoya disease[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 75: 163-167. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.12.016.
- [38] Park MG, Shin JH, Lee SW, et al. RNF213 rs112735431 polymorphism in intracranial artery steno-occlusive disease and moyamoya disease in Koreans[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 375: 331-334. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.033.
- [39] Ge P, Ye X, Liu X, et al. Association between p.R4810K variant and postoperative collateral formation in patients with moyamoya disease[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2019, 48(1/2): 77-84. DOI: 10.1159/000503250.
- [40] Ge P, Ye X, Liu X, et al. Association between p.R4810K variant and long-term clinical outcome in patients with moyamoya disease[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 662. DOI: 10.3389/fneur.2019.00662.
- [41] Tashiro R, Fujimura M, Sakata H, et al. Genetic analysis of ring finger protein 213 (RNF213) c.14576G>A polymorphism in patients with vertebral artery dissection; a comparative study with moyamoya disease[J]. *Neuro Res*, 2019, 41(9): 811-816. DOI: 10.1080/01616412.2019.1615726.
- [42] Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, et al. Assessment of the difference in posterior circulation involvement between pediatric and adult patients with moyamoya disease[J]. *J Neurosurg*, 2013, 119(4): 961-965. DOI: 10.3171/2013.6.JNS122099.
- [43] Kim WH, Kim SD, Nam MH, et al. Posterior circulation involvement and collateral flow pattern in moyamoya disease with the RNF213 polymorphism[J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35(2): 309-314. DOI: 10.1007/s00381-018-3985-5.

[44] Lee S, Rivkin MJ, Kirton A, et al. Moyamoya disease in children: results from the international pediatric stroke study[J]. J Child Neurol, 2017, 32(11): 924-929. DOI: 10.1177/0883073817718730.

[45] Wu Z, Jiang H, Zhang L, et al. Molecular analysis of RNF213 gene for moyamoya disease in the Chinese Han population[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e48179. DOI: 10.1371/journal.pone.0048179.

[46] Ma Y, Zhao M, Zhang Q, et al. Risk factors for epilepsy recurrence after revascularization in pediatric patients with moyamoya disease[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(3): 740-746. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.012.

[47] Wouters A, Smets I, van den Noortgate W, et al. Cerebrovascular events after surgery versus conservative therapy for moyamoya disease: a meta-analysis[J]. Acta Neurol Belg, 2019, 119(3): 305-313. DOI: 10.1007/s13760-019-01165-9.

[48] Luo R, Gao F, Deng X, et al. Results of conservative follow-up or surgical treatment of moyamoya patients who present without hemorrhage, transient ischemic attack, or stroke[J]. World Neurosurg, 2017, 108: 683-689. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.056.

[49] Park SE, Kim JS, Park EK, et al. Direct versus indirect revascularization in the treatment of moyamoya disease[J]. J Neurosurg, 2018, 129(2): 480-489. DOI: 10.3171/2017.5.JNS17353.

[50] Acker G, Fekonja L, Vajkoczy P. Surgical management of moyamoya disease[J]. Stroke, 2018, 49(2): 476-482. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018563.

[51] Zhao J, Liu H, Zou Y, et al. Clinical and angiographic outcomes after combined direct and indirect bypass in adult patients with moyamoya disease: a retrospective study of 76 procedures[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4): 3570-3576. DOI: 10.3892/etm.2018.5850.

[52] Deng X, Gao F, Zhang D, et al. Effects of different surgical modalities on the clinical outcome of patients with moyamoya disease: a prospective cohort study[J]. J Neurosurg, 2018, 128(5): 1327-1337. DOI: 10.3171/2016.12.JNS162626.

[53] Li Q, Gao Y, Xin W, et al. Meta-analysis of prognosis of different treatments for symptomatic moyamoya disease[J]. World Neurosurg, 2019, 127: 354-361. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.04.062.

[54] Yao Z, You C. Effect of surgery on the long-term functional outcome of moyamoya disease: a Meta-analysis[J]. Turk Neurosurg, 2019, 29(2): 171-179. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.22598-18.3.

(收稿日期: 2022-01-22)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中, 已被公知公认的缩略语在正文中可以不加注释直接使用(表1); 不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者, 若为中文可于文中第1次出现时写明全称, 在圆括号内写出缩略语, 如: 流行性脑脊髓膜炎(流脑); 若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语, 如: 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知, 也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	CSF	脑脊液	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	CT	电子计算机断层扫描	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	EEG	脑电图	MR	磁共振
HE	苏木素-伊红	BDNF	脑源性神经营养因子	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	WHO	世界卫生组织	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	PANSS	阳性与阴性症状量表	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	ICD-10	国际疾病分类第十版	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册
CCMD-3	中国精神障碍分类与诊断标准 第3版				