

文章编号:1003-2754(2019)04-0367-03

中图分类号:R742

# 伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性 脑动脉病的研究进展

万 灿<sup>1</sup> 综述, 尤劲松<sup>2</sup> 审核**关键词:** 白质脑病; 脑动脉病

CADASIL 是一种合并有皮质下梗死和脑白质变性的常染色体显性遗传性脑动脉病。本病最早记录在 1955 年,法国学者 Van Bogaert 将其命名为 Binswanger 样脑病<sup>[1]</sup>。1977 年, Sourander 等<sup>[2]</sup>通过对一大家族三代 5 例患者的研究将其命名为“遗传性多梗死性痴呆”。随后各个学者相继报导了相似家系的临床疾病,但命名各异,直到 1993 年, Tournier Lasserre 等<sup>[3]</sup>用基因连锁分析的方法定位此病的致病基因在 19q12 上,并首次将该病统一命名为 CADASIL。1996 年, Joutel 等<sup>[4]</sup>进一步确定了该类疾病的致病基因为 Notch3 基因第 4 外显子突变所致。

CADASIL 患者主要在欧美国家发病,近年来,临床发现的 CADASIL 患者日益增多,越来越受到重视。Moreton<sup>[5]</sup>等通过对苏格兰地区研究认为, CADASIL 患病率 4.6/10 万。亚洲地区,首例报导出现在日本,先后韩国、新加坡也有此报导,2000 年,谢淑萍等<sup>[6]</sup>报道了我国国内第一个 CADASIL 家系。本文主要对其病因及发病机制、病理学表现、影像学表现、临床表现和治疗等方面进行综述。

## 1 病因及发病机制

CADASIL 是由 NOTCH3 基因突变引起的,与高血压、高血脂、高血糖等血管危险因素无关,目前研究证实, CADASIL 是一种超过 240 种 NOTCH3 基因不同突变所导致的常染色体显性遗传性脑动脉病,主要是由 NOTCH3 基因的第 3、4 外显子突变引起的<sup>[7]</sup>。Liu 等<sup>[8]</sup>对 CADASIL 患者的研究也证实 NOTCH3 基因突变中第 4 外显子占 59.6%,第 3 外显子占 22.8%。Notch3 基因编码主要是由含有 2321 个氨基酸的高度保守跨膜受体,特异性表达于动脉血管平滑肌细胞,对血管平滑肌的稳定性起重要的作用。CADASIL 的核心发病机制<sup>[9]</sup>是 Notch3 基因突变干扰受体的表达,影响血管平滑肌细胞的产生,造成血管平滑肌细胞的退行性变。大部分的 Notch3 基因突变是杂合错义突变,通过改变半胱氨酸残基数量,导致 N3ECD 结构改变毒性增加而致病。小部分的 Notch3 基因突变是基因内小缺失等,通过改变半胱氨酸残基之间的距离,打破原有正常二硫键形成而致病<sup>[10-13]</sup>。从宏观研究来说,颗粒状嗜银物质、血管平滑肌细胞残骸、细胞外各种基质成分堆积所导致的深穿支小动脉管壁增厚是本病的关键发病机制<sup>[14]</sup>。但是也有学者并不这样认为,郑日亮<sup>[15]</sup>等认为形成腔隙性梗死的主要原因,不是由于动脉狭窄,而是由于脑弥漫性低灌注造成的。不管是从微观还是从

宏观研究来看, CADASIL 的病因及发病机制尚有许多不明确之处,需要我们进一步研究。

## 2 病理学

CADASIL 的组织病理学特点主要是深穿支小动脉管壁增厚、Notch3 蛋白染色阳性、血管平滑肌细胞颗粒状嗜银物质沉积,其中以颗粒状嗜银物质沉积导致血管内膜增厚和中膜变薄为最典型的病理特征<sup>[16]</sup>。1993 年, Baudrimont 通过对 CADASIL 患者的研究首先发现颗粒性嗜银物质存在于脑白质和脑动脉的血管平滑肌周围。此后,众多学者在 CADASIL 患者不同身体组织的小血管中也发现颗粒性嗜银物质,包括神经、肌肉、皮肤等,几近累及全身微小动脉。Rufa<sup>[17]</sup>等认为颗粒性嗜银物质只有 CADASIL 患者才有,因此认为颗粒性嗜银物质是诊断 CADASIL 最直接的证据,但由于对深部脑白质进行活检几乎不可能,故常采用皮肤活检作为一种协助诊断的依据。研究表明,皮肤活检的特异性很高,但敏感性较低<sup>[18,19]</sup>,可出现假阴性。这可能与动脉血管及脑外血管受累程度不一致有关,选择合适的血管进行活检非常重要,多次活检可能可以解决这一问题。

## 3 MRI 表现

CADASIL 的 MRI 表现最常见的是皮质下脑白质信号异常,检查可见弥漫性的对称性的长 T<sub>1</sub>、长 T<sub>2</sub> 信号,早期呈散在的斑片状,晚期呈融合的片状,并以外囊、前颞极、胼胝体为好发部位。O'Sullivan 等<sup>[20]</sup>对 20 例 CADASIL 患者进行 MRI 检查发现,多数 CADASIL 患者的患者双侧颞叶下极前部的 T<sub>2</sub>WI 有特征性异常的高信号。Stojanov 等<sup>[21]</sup>的研究指出颞极和外囊白质 T<sub>2</sub> 的异常高信号是此病的特征性改变,其中,颞极受累诊断 CADASIL 的敏感度为 89% 特异度为 86%,外囊受累诊断 CADASIL 的敏感度为 93% 特异度为 45%<sup>[22]</sup>,这有助于与其他累及脑白质的血管病变相鉴别。除常见脑白质病变以外, CADASIL 患者的 MRI 表现还比较常见的有腔隙性脑梗死和脑微出血。Stojanov 等<sup>[21]</sup>研究发

收稿日期:2018-12-09;修订日期:2019-03-29

基金项目:国家自然科学基金(No. 81774055)

作者单位:(1. 广州中医药大学第二临床医学院,广东 广州 510400;  
2. 广州中医药大学第二附属医院脑病三科,广东 广州 510120)

通讯作者:尤劲松, E-mail: youjjs73@163.com

现多发皮质下小灶梗死或腔隙性脑梗死也是 CADASIL 的特征性改变。对 CADASIL 患者进行 MRI 检查可见长 T<sub>1</sub>、长 T<sub>2</sub> 点状或结节状异常信号,由于卒中反复发作,常表现为同时存在的新鲜及陈旧性梗死灶,尤以大脑皮质下白质、内囊、外囊、基底节、脑干、丘脑、胼胝体等部位为多见,其中出现在外囊和胼胝体等特殊部位的梗死灶更具有诊断价值,此可以有别于多位于侧脑室周围的长期高血压所致的梗死灶。此外, Dichgans 等<sup>[23]</sup>认为 CADASIL 患者常伴有微出血灶。出现脑微出血灶的患者年龄多在 40 岁以上,出血灶直径多小于 5 mm,主要位于皮质和皮质下白质、脑干、丘脑、基底节和小脑,其发生率与患者的年龄、血压、白质脑病程度明显相关<sup>[24]</sup>。头部 MRI 检查对 CADASIL 患者有较高的敏感性, MRI 表现不仅可以出现在有临床症状的患者中,也可见于无临床症状的患者中,常可早于症状发生 10 ~ 15 y,多于 30 ~ 40 岁时见到影像学的异常改变,此对于以癫痫、眩晕、耳聋、情绪障碍和认知功能障碍起病的患者尤为重要<sup>[25]</sup>。

#### 4 临床表现

CADASIL 患者因不同家族系及不同个体之间的差异而表现出来的临床症状不同,但总的来说,这种疾病最典型的症状包括偏头痛伴先兆、皮质下缺血事件、血管性痴呆和精神症状,除此之外,不典型的症状包括癫痫发作、脊髓受损、帕金森综合征、急性前庭综合征等。不同环境、年龄等差异会导致这些症状出现的时间不同,有研究学者认为, CADASIL 的自然病程为:20 ~ 40 岁出现先兆性偏头痛;40 ~ 60 岁出现反复发作的缺血性卒中;>60 岁出现皮质下痴呆,以记忆力下降和额叶功能障碍为主要表现,伴有空间障碍、焦虑、抑郁等精神异常现象,最终因为肺炎、猝死、窒息等发生终点事件,平均死亡年龄为 60 ~ 70 岁<sup>[26]</sup>。

4.1 先兆性偏头痛 原发性头痛中最常见的类型是偏头痛,患病率很高。研究证实,多数偏头痛特别是先兆偏头痛是多基因遗传病,而 CADASIL 早期起病以偏头痛为先兆。Liem 等<sup>[27]</sup>通过总结 CADASIL 患者偏头痛的相关研究发现,欧美国家患者发生先兆性偏头痛的概率较高约为 14% ~ 72%, Wang<sup>[28]</sup>等人通过分析中国大陆 CADASIL 患者偏头痛的相关研究发现,国内 CADASIL 患者以偏头痛发作的比较少见约为 5%,而主要以卒中和痴呆为主要表现。Choi 等<sup>[29]</sup>研究认为偏头痛在亚洲地区的低流行性可能阻碍检测发现 CADASIL 患者。Menon S 等<sup>[30]</sup>研究发现先兆性偏头痛发作可能与 Notch3 基因突变有关,其基因突变增加了先兆性偏头痛的易感性。此外,也有学者认为, CADASIL 患者易发先兆性偏头痛的机制可能与皮质扩散抑制学说有关<sup>[31]</sup>。

4.2 皮质下缺血事件 CADASIL 患者最常见的临床表现为反复发作的皮质下脑缺血事件,有研究表明大约有 85% 的有症状的 CADASIL 患者有此表现,其中最常发生的脑缺血事件为缺血性卒中和 TIA。大部分患者的缺血性发作表现为腔隙性脑梗死,如,纯感觉性脑卒中、纯运动性脑卒中、混合性轻偏瘫、共济失调性轻偏瘫、构音不良一笨拙手综合征

等,缺血事件反复发作逐渐进展,最终出现步态异常、二便失禁、假性球麻痹等。小部分患者的缺血性发作可表现为分水岭梗死<sup>[32]</sup>。

4.3 血管性痴呆和精神症状 大约有 32% 的 CADASIL 患者疾病发展到晚期是会出现进行性痴呆,多在 50 ~ 60 岁出现,多为皮质下痴呆,在临床上主要表现为额叶认知功能下降,主要包括记忆力下降、注意力不集中、执行功能减退、视空间功能障碍,常伴有动机缺失和自发行行为减少,其发生的重要原因是反复发作的皮质下缺血事件,导致认知功能障碍呈阶梯式上升而逐步恶化。此外,许多 CADASIL 患者在疾病的发展过程中会逐渐出现各种精神症状,大约占患者总数的 20% ~ 30%,大多数患者表现为抑郁发作,小部分患者表现为抑郁和狂躁的交替发作,可通过头部 MR 检查发现典型的脑白质病变及皮质下梗死灶来同抑郁症或双相情感障碍患者相鉴别。

#### 5 治疗

针对 CADASIL 患者尚无特异性的有效的治疗方法,目前主要是对症状治疗,如偏头痛疼痛症状明显,可给予镇痛药和非甾体抗炎药;如认知功能下降明显,可给予多奈哌齐等胆碱类药物;然而,对于皮质下脑缺血事件的发生,一般不推荐使用阿司匹林、硫酸氯吡格雷等抗血小板聚集类药物,这是由于 CADASIL 是非动脉粥样硬化性血管病变,且易出现脑出血,应用抗血小板聚集药物会加重脑出血导致病情加重。此外,还应控制好血管相关的危险因素,如吸烟、血压、血糖、血脂等,并加强康复、物理治疗、心理支持和护理,尤其对于有携带变异的无症状的患者,需要做好遗传咨询工作。

#### 6 结论和未来展望

CADASIL 是一种非冠状动脉粥样硬化性、非淀粉样血管病性的常染色体显性遗传性脑动脉病,由于对其认识不足,今后对其研究仍有大量工作要做:(1) NOTCH3 基因突变致病的确切机制是什么?该基因突变是否还有其它的变异型?(2)偏头痛伴先兆、皮质下缺血、血管性认知损害的机制是什么?如何进行早期诊断?如何进行治疗?目前, CADASIL 患者越来越多,越来越受到重视,但仍然没有治疗证明对 CADASIL 有效。相信随着分子生物学研究的进展, Notch3 基因突变致病的确切机制将被揭示,特异性的基因治疗也将成为可能。因此,加强基础与临床研究,积极寻求有效治疗方法是十分必要的。

#### [参考文献]

- [1] Bogaert V. Encephalopathie souscorticale progressive (Binswanger) a Evolution rapid chez deux soeurs [J]. Med Hellen, 1955, 24: 961-972.
- [2] Sourander P, Walinder J. Hereditary multi infarct dementia. Morphological and clinical studies of a new disease [J]. Acta Neuropathol (Berl), 1977, 3: 247-254.
- [3] Tourinier Lasserve E, Joutel A, Meike J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12 [J]. Nat Genet, 1993, 3: 256-259.

- [4] Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia [J]. *Nature*, 1996, 383: 707-710.
- [5] Moreton FC, Razvi SSM, Davidson R, et al. Changing clinical patterns and increasing prevalence in CADASIL [J]. *Acta Neurol Scand*, DOI: 2014. 1111/ane. 12266.
- [6] 谢淑萍, 张津, 卢德宏, 等. 伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病: 附一个家系临床、病理、影像及分子遗传学研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2000, 33: 272-276.
- [7] Tikka S, Baumann M, Siitonen M, et al. CADASIL and CARASIL [J]. *Brain Pathol*, 2014, 24(5): 525-544.
- [8] Liu X, Zuo Y, Sun W, et al. The genetic spectrum and the evaluation of CADASIL screening scale in Chinese patients with NOTCH3 mutations [J]. *Journal of the Neurological Science*, 2015, 354(1/2): 63-69.
- [9] Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke [J]. *Brain*, 2000, 123: 1784-1812.
- [10] Wang Z, Yuan Y, Zhang W, et al. NOTCH3 mutations and clinical features in 33 mainland Chinese families with CADASIL [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(5): 534-539.
- [11] Mizuno T, Muranishi M, Torugun T, et al. Two Japanese CADASIL families exhibiting Notch3 mutation R75P not involving cysteine residue [J]. *Intern Med*, 2008, 47(23): 2067-2072.
- [12] Kotorii S, Takahashi K, Kamimura K, et al. Mutations of the notch3 gene in non-caucasian patients with suspected CADASIL syndrome [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2001, 12(3): 185-193.
- [13] Scheid R, Heinritz W, Leyhe T, et al. Cysteine-sparing notch3 mutations: cadasil or cadasil variants [J]. *Neurology*, 2008, 71(10): 774-776.
- [14] Lorenzi T, Ragno M, Paolinelli F, et al. CADASIL: ultrastructural insights into the morphology of granular osmiophilic material [J]. *Brain Behav*, 2017, 7(3): e000624.
- [15] 郑日亮, 栾兴华, 吕鹤, 等. Notch3 基因突变导致动脉平滑肌细胞蛋白表达减少 [J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42(2): 91-94.
- [16] 张廉, 丁海霞, 蔡颖源, 等. 伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病患者软脑膜脑动脉管壁特点的研究 [J]. *中国临床医生*, 2014(11): 31-33.
- [17] Kim Y, Choi EJ, Choi CG, et al. Characteristics of cadasil in Korea: a novel cysteine-sparing Notch3 mutation [J]. *Neurology*, 2006, 66(10): 1511-1516.
- [18] Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL [J]. *Neurology*, 2002, 59(8): 1134-1138.
- [19] Dotti MT, Federico A, Mazzei R, et al. The spectrum of Notch3 mutations in 8 Italian CADASIL families [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 769(5): 736-738.
- [20] O'Sullivan M, Jarosz JM, Valk J et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with cadasil [J]. *Neurorology*, 2001, 56(5): 628-634.
- [21] Stojanov D, Vojinovic S, Arackitrenkic A, et al. Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) [J]. *Bosnian J Basic Med*, 2015, 15(1): 1-8.
- [22] Laaninen M, Sand J, Nordback I, et al. Perioperative hydrocortisone reduces major complication after pancreaticoduodenectomy: A randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2016, 264(5): 696-702.
- [23] Dichgans M, Holtmannspotter M, Herzog J, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient echo magnetic resonance imaging and autopsy study [J]. *Stroke*, 2002, 33(1): 3367-3371.
- [24] 卢祖能, 王真真, 关景霞. 神经疾病临床征候学 [M]. 北京: 人民军医出版, 2015. 1547-1553.
- [25] Mourad A, Levasseur M, Bousser MG, et al. CADASIL with minimal symptoms after 60 years [J]. *Rev Neurol*, 2006, 162(8/9): 827-831.
- [26] 张微微, 尹维民. 纪念 CADASIL 病 20 年 [J]. *北京医学*, 2013, 35(10): 877-880.
- [27] Liem MK, Oberstein SA, Van der Grond, et al. CADASIL and migraine: A narrative review [J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(11): 1284-1289.
- [28] Wang Z, Yuan Y, Zhang W, et al. NOTCH3 mutations and clinical features in 33 mainland Chinese families with CADASIL [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(5): 534-539.
- [29] Choi JC, Song SK, Lee JS, et al. Headache among CADASIL patients with R544C mutation: Prevalence, characteristics, and associations cephalalgia, 2014, 34(1): 22-28.
- [30] Menon S, Cox HC, Kuwahata M, et al. Association of a Notch 3 gene polymorphism with migraine susceptibility [J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(3): 264-270.
- [31] Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects [J]. *BMC Medicine*, 2017, 15(1): 41.
- [32] Tojima M, Saito S, Yamamoto Y, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy with a novel NOTCH3 Cys323Trp mutation presenting border-zone infarcts: A case report and literature review [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(8): e128-130.