



单基因遗传性脑小血管病的研究进展

李莹¹, 喻明^{1, 2}, 陈小容², 徐磊²

【摘要】 脑小血管病 (CSVD) 指脑内小动脉、小静脉、微动脉、毛细血管等小血管病变导致的一种以认知障碍、进行性痴呆、脑卒中、精神行为异常等为主要表现的脑功能损伤综合征。根据单基因遗传病导致血管病变的机制可将 CSVD 分为血管平滑肌细胞病、血管间质性疾病、血管内皮细胞病、血管代谢性疾病等。本文主要综述了单基因遗传性 CSVD 的遗传方式、病理特点、临床表现、影像学表现等, 以期临床有效诊治此类疾病提供参考。

【关键词】 脑血管障碍; 脑小血管病; 遗传因素; 认知障碍; 综述

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.01.003

李莹, 喻明, 陈小容, 等. 单基因遗传性脑小血管病的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (1): 12-16. [www.syxnf.net]

LI Y, YU M, CHEN X R, et al. Research progress on monogenic hereditary cerebral small vessel disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (1): 12-16.

Research Progress on Monogenic Hereditary Cerebral Small Vessel Disease LI Ying¹, YU Ming^{1, 2}, CHEN Xiaorong², XU Lei²

1. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

2. Department of Neurology, the Central Hospital of Suining, Suining 629000, China

Corresponding author: YU Ming, E-mail: yuming609800@163.com

【Abstract】 Cerebral small vessel disease (CSVD) means brain function impairment syndrome that caused by cerebral small vessel lesions, involving intracerebral small artery, venule, arteriole, blood capillary and so on. CSVD mainly performs as cognitive disorder, stroke, mental and behavior disorder, and it may classify as vascular smooth muscle cell disease, vascular interstitial disease, vascular endothelial cell disease and vascular metabolic disease according to the mechanism of vasculopathy caused by single-gene inherited disease. This paper mainly reviewed the mode of inheritance, pathological characteristics, clinical manifestation and imaging findings of monogenic hereditary CSVD, in order to provide a reference for the effective diagnosis and treatment on clinic.

【Key words】 Cerebrovascular disorders; Cerebral small vessel disease; Genetic mechanism; Cognition disorders; Review

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是一种脑小静脉、小动脉及其穿支动脉、毛细血管等病变导致的脑功能损伤综合征, 可引发大脑白质、灰质核团等病变^[1]。CSVD 主要病理改变为脑小血管呈淀粉样或纤维素样变性、狭窄、闭塞或出血, 进而出现新发皮质下梗死、脑白质高信号、腔隙性梗死、微出血、血管周围间隙扩大及脑萎缩^[2]。相关研究表明, 年龄、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症等是 CSVD 的危险因素, 但 CSVD 具体发病机制目前尚不完全明确, 部分患者受遗传因素影响^[3-4]。

CSVD 是导致认知障碍的重要原因之一^[5]。根据单基因遗传病导致血管病变的机制可将 CSVD 分为血管平滑肌细胞病 [包括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 (CADASIL)、伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病 (CARASIL)]、血管间质性疾病 [包括脑淀粉样血管病 (CAA)、遗传性胶原蛋白病]、血管内皮细胞病 [如染色体显性遗传视网膜血管病伴大脑白质脑病 (AD-RVLC)]、血管代谢性疾病 [Fabry 病、线粒体脑肌病、乳酸酸中毒和卒中样发作综合征 (MELAS)] 等, 本文主要综述了单基因遗传性 CSVD 的遗传方式、病理特点、临床表现、影像学表现等, 以期临床有效诊治此类疾病提供参考。

1 血管平滑肌细胞病

1.1 CADASIL CADASIL 是第 19 号染色体上的 Notch 3 基因位点突变所致的一种常染色体显性遗传性 CSVD^[6], 其动脉病变为非淀粉样变性、非动脉硬化性病变, 可累及全身动脉, 患者常呈卒中样表现。CADASIL 主要发病机制为 Notch 3 基因位点突变、类表皮生长因子重复序列 (EGFR) 结构改变及 Notch 3 ECD 异常沉积^[7], 其中 Notch 3 基因位点突变包

1.563000 贵州省遵义市, 遵义医科大学附属医院神经内科

2.629000 四川省遂宁市中心医院神经内科

通信作者: 喻明, E-mail: yuming609800@163.com

括框内插入及缺失, 剪切、错义突变, 其中约 95% 为错义突变, 80% 基因位点突变为碱基 C → T, 可进一步导致 EGFR 结构和功能改变, 致使其有害性增加、复合物沉积及异常聚合物沉积而损伤脑血管, 导致小动脉平滑肌坏死, 造成血管壁增厚、管腔狭窄, 但其具体致病机制尚未完全明确^[8]; Notch3ECD 可使细胞外基质过多沉积, 进而对脑血管造成多重毒性损伤^[9], 因此临床将 Notch3ECD 蛋白异常沉积并于血管平滑肌细胞表面形成嗜银颗粒作为诊断 CADASIL 的“金标准”^[10]。

CADASIL 起病慢, 好发于青年人群, 主要临床表现为认知功能进行性下降、先兆性偏头痛、精神障碍、抑郁、情感障碍(为主)、躁狂、幻觉和妄想等^[11]。有研究表明, 50% 以上认知障碍患者可在 65 岁前逐渐发展为痴呆^[10]。CADASIL 所致认知障碍患者主要表现为执行力、注意力下降, 与皮质下梗死相关^[11], 影像学检查可见皮质下多发腔隙性损伤^[12]、脑室周围和深部白质广泛异常白质信号(颞叶及外囊常见), 双侧颞叶前部和外囊受损对诊断 CADASIL 致认知障碍的敏感度和特异度均较高。有研究表明, 约 90% 的 CADASIL 致认知障碍患者存在中重度颞叶前部受损, 93% 存在外囊受损^[10]; 颅脑磁共振成像(MRI)检查可见脑部多发微出血, 因此 MRI 也是其重要的检查手段。

1.2 CARASIL CARASIL 是第 10 号染色体上的 HTRA1 基因突变引起的常染色隐性遗传性 CSVD^[13-14], 患者临床表现、病理特征与 CADASIL 相似, 但 CARASIL 病理表现为血管平滑肌缺失和排列紊乱, 无嗜银颗粒及淀粉样蛋白沉积。CARASIL 导致 HTRA1 蛋白酶活性降低, 成熟转化生长因子-β 信号增多^[15], 进而促使组织纤维化, 导致多功能蛋白聚糖和纤连蛋白 EDI 结构域在脑血管内膜大量沉积^[16]。CARASIL 基因突变类型包括纯合突变、无义/错义突变、杂合缺失、纯合错义或无义等, CAI 等^[17]发现 CARASIL 一种新型突变为纯合移码突变(c.161_162insAG; p.Gly56Alafs*160), 主要特征性表现为多发微出血。

CARASIL 是一种罕见的常染色体隐性遗传性 CSVD, 目前日本、中国及印度等东南亚国家病例报道较多, 一般男性发病率高于女性。CARASIL 发病年龄主要为 20~40 岁, 多数患者在 30 岁左右即出现进行性认知功能下降, 约 50% 患者呈卒中样发病^[18]。CARASIL 伴卒中样反复发作或进行性认知功能下降者主要表现为注意力、执行力、信息加工能力降低等, 可进一步发展为痴呆; CARASIL 无卒中样发病者主要表现为假性球麻痹、痫性发作和锥体束征、情感障碍, 非神经系统症状主要表现为反复腰痛、关节退行性病变、椎间盘突出等^[7]。CARASIL 患者颅脑 MRI 检查可见丘脑、基底核区或脑干腔隙性梗死, 弥漫性脑白质病变及多发皮质下梗死^[16], 疾病晚期可见弥漫性脑萎缩和微出血。

2 血管间质性疾病

2.1 CAA CAA 是以 β 淀粉样蛋白(Aβ)沉积在软脑膜和皮质的中小动脉、静脉和毛细血管血管壁为病理改变的 CSVD^[19]。CAA 是非老年高血压患者自发性脑出血的重要诱因^[20], 患者主要临床表现为认知障碍、脑缺血发作及血管炎^[21], 伴认知

障碍者脑白质病变速度较快^[22]。目前 CAA 的具体发病机制尚不完全明确, 可能与载脂蛋白 E(ApoE)表达致 Aβ 在血管壁大量沉积有关。相关研究表明, 大量 Aβ 异常沉积于血管壁可介导血管免疫反应, 导致血管炎性反应, 进而损伤血管内皮和平滑肌细胞^[23]。CAA 分为散发型和遗传型, 其中散发型 CAA 常发生于非老年高血压患者, 发病率随年龄增长而逐渐升高, CAA 并发认知功能损伤患者的临床特征与血管性痴呆相似^[22]; 有研究表明, 散发型 CAA 与 α 抗糜蛋白酶基因、早老素基因、ApoE、脑啡肽酶基因突变有关^[23]。遗传型 CAA 可分为冰岛型脑出血伴淀粉样病变、荷兰型脑出血伴淀粉样病变及家族性淀粉样多发神经病, 其中冰岛型脑出血伴淀粉样病变是第 20 号染色体半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 突变所致的常染色体显性遗传病, 其中亮氨酸被谷氨酸所替代并形成淀粉样蛋白沉积于脑小动脉或微动脉^[20]; 荷兰型脑出血伴淀粉样病变是一种常染色体显性遗传病, 临床较多见, 且发病年龄早于散发型 CAA^[21], 以血管性痴呆、反复出血及脑白质病变为主要特征; 家族性淀粉样多发神经病是第 18 号染色体上甲状腺素转运蛋白基因突变所致, 易损伤直径较小的自主神经及感觉神经, 可导致脑出血、脑膜淀粉样变或蛛网膜下腔出血^[24]。

多数 CAA 患者无明显症状, 仅少数出现脑出血、脑缺血发作、认知障碍、痴呆、局灶性神经系统发作等^[20]。相关研究表明, CAA 伴认知障碍患者主要表现为特定认知领域功能下降, 可导致定向力、记忆力、计算力、注意力等认知功能下降, 尤其是感知速度及情感记忆损伤较重^[20]。大部分阿尔茨海默病患者合并 CAA, 其中约 50% 认知障碍患者可发展为老年痴呆^[25]。CAA 影像学表现为皮质下梗死或出血, 其中采用 MRI 检查可见早期缺血、出血灶, 磁敏感加权成像(SWI)较敏感^[18], 额叶、顶叶、颞叶病灶较枕叶少, 深部白质、基底核区和丘脑极少受累^[26]。

2.2 遗传性胶原蛋白病 遗传性胶原蛋白病是 COL4A1/COL4A2 基因突变导致的可累及多组织器官的 CSVD, COL4A1/COL4A2 编码上的 IV 型胶原是脑血管内皮细胞基底膜的主要成分^[27]。

COL4A1 基因位于第 13 号染色体, 编码为 IV 型胶原 α1 链, 基因突变主要集中在编码 α 胶原蛋白区域序列的外显子 24~49 区域^[28], 其中 GLY-X-Y 序列突变较常见^[18], 可导致甘氨酸残基改变, 进而致使血管基底膜结构不稳定^[29]。胶原蛋白沉积在细胞内或细胞外而使脑小血管脆性增加, 在一定条件下可导致出血^[30]。有研究表明, 遗传性胶原蛋白病除与基因突变、脑出血相关外, 基因的单核苷酸多态性还可能影响患者出血性卒中发生风险^[27]。COL4A1 基因突变可能是常染色体隐性遗传或显性遗传, GOULD 等^[31]研究表明, COL4A1 基因突变与常染色体显性遗传的小儿脑瘫和脑室穿通畸形有关; 刘子良等^[15]研究表明, COL4A1 基因突变引起的中枢神经系统病变包括自发性脑出血、偏头痛、老年痴呆、小儿偏瘫、癫痫、肌张力异常及精神障碍等。对于青年 COL4A1 基因突变者, 首发症状为卒中, 此外还可出现血尿、肌痉挛、雷诺现象等。COL4A1 基因突变致 CSVD 患者主要病

理改变为脑白质病变、腔隙性脑梗死及微出血，部分患者出现视网膜动脉病变、肾病、动脉瘤等^[15]。COL4A1 基因突变导致的不同表型取决于遗传及环境因素，其中中枢神经系统表现是其核心症状^[18]，影像学主要表现为深部白质多发缺血，其中出血与微出血较常见，部分可见脑室穿通畸形^[32]。

COL4A2 基因突变为常染色体显性遗传性疾病，与 COL4A1 基因呈成对分布，患者主要临床表现与 COL4A1 基因突变相似，但 RANNIKMÄE 等^[29]研究表明，COL4A2 基因突变与症状性小血管病尤其是深部脑出血存在关联，因此 COL4A2 基因突变患者脑出血较常见。

3 血管内皮细胞病

AD-RVLC 是视网膜血管病变和中枢神经系统病变参与的一种常染色体显性遗传性疾病，包括伴视网膜病-肾病-卒中的遗传性内皮细胞病 (HERNS)、遗传性血管视网膜病 (HVR) 及大脑视网膜血管病 (CRV)。AD-RVLC 是第 3 号染色体上羧基末端 TRESX1 基因转移 (移码突变) 导致血管内皮结构受损而影响物质交换，导致血管硬化甚至闭塞^[33]。TRESX1 基因突变有 37 种，包括无义/错义突变 18 种、大的插入 1 种、小的缺失 5 种、小的插入 13 种^[34]。AD-RVLC 首先在中国报道，而关于 TRESX1 基因突变的相关报道较少，且 TRESX1 基因不同位点突变患者的临床表现不同。近期有研究表明，TRESX1 基因突变位点为 c.531 C>T、c.734dupC 时，可能会导致 Aicardi-Goutieres 综合征 1 型、系统性红斑狼疮、家族性冻疮狼疮等免疫系统疾病^[35]。

HERNS 是一种极其罕见的常染色体显性遗传性疾病，早期表现为视神经和肾脏损伤，并逐渐出现脑功能损伤等，其中神经系统受累主要表现为认知功能损伤、短暂性脑缺血发作、癫痫、卒中、偏头痛、情感障碍。HERNS 患者除有 AD-RVLC 表现外，还可出现高血压、肝病、肾病及轻度雷诺现象等多器官受累表现，故又称为 AD-RVLC 和多系统损伤，其血管病理变化主要发生在额顶叶白质、基底核区、脑桥及小脑^[36]；影像学表现为不规则深部白质增强病灶，有明显水肿占位效应，而后可逐渐发展为多发病灶^[37]，造成腔隙性脑梗死。

4 血管代谢性疾病

4.1 Fabry 病 Fabry 病是一种进展缓慢的 X 染色体连锁的遗传鞘糖脂类代谢性疾病，是一种罕见的遗传性溶酶体贮积症^[38]，主要因 GLA 基因突变导致鞘糖脂积聚于血管内皮细胞及平滑肌细胞而使各器官受累。GLA 基因编码上 α -半乳糖苷酶 A 突变可导致 α -半乳糖苷酶 A 活性降低，导致神经酰胺三己糖苷 (Gb3) 沉积于神经系统、皮肤、肾脏、心脏、眼等各系统细胞内而引起血管壁改变，造成脑功能紊乱、血管壁扩张，最终导致脑血管狭窄、闭塞，造成大脑局部血供减少、慢性脑白质缺血、缺血性卒中及周围神经病变等^[39]，且相应病变组织细胞 (包括脑小血管、眼、肾脏等) 中可见嗜饿样髓样小体^[32]。

Fabry 病患者体内堆积的 Gb3 可通过血浆进入神经元，进而影响离子通道蛋白等重要蛋白功能，引发周围及中枢神经系统损伤^[38]，其中周围神经系统损伤包括神经痛、肢体感觉异常、运动障碍、自主神经受累 (少汗或无汗)，并常

以神经疼痛为首发症状；中枢神经系统损伤表现为短暂性脑缺血发作和缺血性卒中^[40]，其中缺血性卒中中表现为颅内多发小血管病变致眩晕、偏瘫、偏盲、构音障碍和共济失调等^[38]，也可表现为中枢神经系统非特异性损伤，如认知障碍、头痛、注意力下降等^[41]。Fabry 病患者脑血管损伤最易累及后循环系统血管，颅脑 MRI 检查可见双侧丘脑对称性 T2 呈高信号影，但影像学阳性率较低^[18]。有研究显示，Fabry 病患者存在进展性脑白质损伤，可能与认知功能损伤和无症状性卒中中有一定关系^[42]。

4.2 MELAS MELAS 是一种罕见的母系遗传病，主要由线粒体 DNA 或核 DNA 缺陷导致线粒体功能缺陷，该病患者神经系统及肌肉损伤严重，可导致脑局部代谢紊乱和神经元兴奋性损伤^[43]。线粒体 DNA 缺陷或核 DNA 缺陷为遗传性或获得性^[44]，多数 MELAS 患者基因突变为编码亮氨酸 tRNA 上 A3243G 基因位点突变^[45]。研究表明，同一位点突变的临床表现可不同，不同位点碱基置换的临床表现可相同^[46]，提示 MELAS 具有遗传异质性。相关研究表明，MELAS 患者肌肉组织活检可见肌纤维大小不等及破碎的红纤维；脑组织病理特征为脑组织海绵状变性，病变神经元有变性、缺失或继发性脱髓鞘改变及星形胶质细胞增殖，周围组织出现小片状软化或坏死、小血管异常增多，血管狭窄甚至闭塞^[44]。

MELAS 患者发病年龄常 <45 岁，多伴神经系统损伤，儿童主要表现为癫痫、智力发育迟缓、头痛等；成年人以认知障碍为主，并可伴有卒中样发作、头痛、语言障碍、癫痫发作等，其他系统损伤可出现听力下降、肌无力、肌萎缩、运动不耐受、心肌病、肾病等^[44]。MELAS 患者多有家族史，但典型的 MELAS 家系患者较少，急性期患者颅脑 MRI 检查可见颞枕部皮质下弥散加权成像 (DWI) 呈高信号影，大脑皮质及皮质下白质层状坏死，此外还可表现为部分基底核区钙化、脑室扩大、脑萎缩^[18]，病灶可随治疗逐渐缩小或消失。

5 小结

CSVD 是认知障碍的重要原因之一，而遗传是导致 CSVD 发生的重要因素。不同基因突变可致脑小血管结构或功能改变而引发卒中、认知功能下降等脑功能损伤表现。对于发病年龄早、出现典型脑功能损伤症状但缺乏相应血管危险因素患者需考虑遗传性 CSVD。

作者贡献：李莹进行文章的构思与设计，文献/资料收集、整理，负责撰写论文；喻明进行文章的可行性分析，对文章整体负责，监督管理；陈小容进行论文及英文的修订；徐磊负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病的诊治专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52 (10): 893-896. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.10.030.
- [2] 廖张元. 血管性痴呆的研究进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22 (2): 224-227. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.02.044.
- LIAO Z Y. Progress in research on vascular dementia [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2019, 22 (2): 224-227.

- DOI: 10.12083/SYSJ.2019.02.044.
- [3] 王扬扬, 陈赛男, 孙玉莹. 散发性脑小血管病的遗传学 [J]. 国际脑血管病杂志, 2016, 24 (1): 80-83. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2016.01.014.
- WANG Y Y, CHEN S N, SUN Y Y. Genetics of sporadic cerebral small vessel disease [J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2016, 24 (1): 80-83. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2016.01.014.
- [4] SØNDERGAARD C B, NIELSEN J E, HANSEN C K, et al. Hereditary cerebral small vessel disease and stroke [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 155: 45-57. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.02.015.
- [5] 王彦超, 于艳辉. 缺血性脑卒中血管性认知障碍的危险因素分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20 (4): 30-33. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.04.013.
- [6] MOSCA L, MARAZZI R, PROTTI A, et al. NOTCH3 gene mutations in subjects clinically suspected of CADASIL [J]. J Neurol Sci, 2011, 307 (1/2): 144-148. DOI: 10.1016/j.jns.2011.04.019.
- [7] 陈怡帆, 史敏科, 单海涛, 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研究进展 [J]. 国际脑血管病杂志, 2016, 24 (7): 639-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2016.07.011.
- CHEN Y F, SHI M K, SHAN H T, et al. Advances in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy [J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2016, 24 (7): 639-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2016.07.011.
- [8] MÜLLER K, COURTOIS G, URSINI M V, et al. New Insight Into the Pathogenesis of Cerebral Small-Vessel Diseases [J]. Stroke, 2017, 48 (2): 520-527. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.012888.
- [9] JOUTEL A. The NOTCH3/EC2 cascade hypothesis of cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy disease [J]. Neurol Clin Neurosci, 2015, 3 (1): 1-6.
- [10] 田晶, 李培芳, 李桐, 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的研究进展 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27 (2): 129-132.
- [11] PINTER D, ENZINGER C, FAZEKAS F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction [J]. J Neurol, 2015, 262 (11): 2411-2419. DOI: 10.1007/s00415-015-7776-6.
- [12] 侯晓夏, 孙美, 程虹. CADASIL 的临床和影像学特征 [J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25 (8): 739-744. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2017.08.009.
- HOU X X, SUN M, CHENG H. Clinical and imaging features of CADASIL [J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2017, 25 (8): 739-744. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2017.08.009.
- [13] 刘燕, 李常新, 吴晓巍, 等. 伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病 [J]. 国际脑血管病杂志, 2017, 25 (9): 834-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2017.09.011.
- LIU Y, LI C X, WU X W, et al. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy [J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2017, 25 (9): 834-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2017.09.011.
- [14] THALER F S, CATAK C, EINHÄUPL M, et al. Cerebral small vessel disease caused by a novel heterozygous mutation in HTRA1 [J]. J Neurol Sci, 2018, 388: 19-21. DOI: 10.1016/j.jns.2018.02.043.
- [15] 刘子良, 杨海燕, 贾革. 遗传性脑小血管病研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31 (5): 466-468.
- [16] 刘楠, 李佳, 陈加俊. 伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病 1 例报告并文献回顾 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35 (10): 942-944.
- [17] CAI B, ZENG J B, LIN Y, et al. A frameshift mutation in HTRA1 expands CARASIL syndrome and peripheral small arterial disease to the Chinese population [J]. Neurol Sci, 2015, 36 (8): 1387-1391. DOI: 10.1007/s10072-015-2121-5.
- [18] 余炎炎, 洪道俊. 单基因遗传性脑血管病的分类和诊断 [J]. 临床荟萃, 2018, 33 (3): 199-207. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2018.03.004.
- YU Y Y, HONG D J. Classification and diagnosis of single-gene hereditary cerebrovascular disease [J]. Clinical Focus, 2018, 33 (3): 199-207. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2018.03.004.
- [19] 李新, 王纪佐. 应更新对散发性脑淀粉样血管病的认识 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93 (27): 2103-2105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.27.004.
- [20] 贺威, 刘云海. 脑淀粉样血管病的研究进展 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34 (9): 1042-1044. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.09.033.
- HE W, LIU Y H. Progress on cerebral amyloid angiopathy [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2015, 34 (9): 1042-1044. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.09.033.
- [21] 莫柳媚, 代样洋, 董姣璇, 等. 脑淀粉样血管病研究进展 [J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24 (1): 72-74. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.01.0021.
- [22] 魏文石, 宿映. 脑小血管病与认知功能障碍 [J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42 (6): 643-647. DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001277.
- [23] 辛浩琳. 脑淀粉样血管病的研究进展 [J]. 医学理论与实践, 2019, 32 (7): 970-972. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2019.07.013.
- [24] BLOCK F, DAFOTAKIS M. Cerebral amyloid angiopathy in stroke medicine [J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114 (3): 37-42. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0037.
- [25] 刘若茜, 陶带花, 韦艳秋, 等. 脑出血认知功能障碍研究进展 [J]. 中国卒中杂志, 2019, 14 (2): 127-131. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.02.008.
- [26] 石文磊, 韩红梅, 王国强, 等. 脑小血管病的遗传学研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16 (2): 204-208. DOI: 10.3760/

cma.j.issn.1671-8925.2017.02.021.

SHI W L, HAN H M, WANG G Q, et al.Recent advance in genetics of cerebral small vessel diseases [J].Chinese Journal of Neuromedicine, 2017, 16 (2) : 204-208.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.02.021.

[27] 陈宇 .COL4A1 基因突变与脑血管病 [J].中国分子心脏病学杂志, 2010, 10 (6) : 382-384.DOI: 10.16563/j.cnki.1671-6272.2010.06.013.

CHEN Y. COL4A1 Mutations and Cerebral Small Vessel Disease[J].Molecular Cardiology of China, 2010, 10 (6) : 382-384.DOI: 10.16563/j.cnki.1671-6272.2010.06.013.

[28] SIBON I, COUPRY I, MENEGON P, et al.COL4A1 mutation in Axenfeld-Rieger anomaly with leukoencephalopathy and stroke [J].Ann Neurol, 2007, 62 (2) : 177-184.DOI: 10.1002/ana.21191.

[29] RANNIKMÄE K, DAVIES G, THOMSON P A, et al.Common variation in COL4A1/COL4A2 is associated with sporadic cerebral small vessel disease [J].Neurology, 2015, 84 (9) : 918-926. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001309.

[30] KUO D S, LABELLE-DUMAIS C, GOULD D B.COL4A1 and COL4A2 mutations and disease: insights into pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets [J].Hum Mol Genet, 2012, 21 (R1) : R97-110.DOI: 10.1093/hmg/dds346.

[31] GOULD D B, PHALAN F C, BREEDVELD G J, et al.Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly [J].Science, 2005, 308 (5725) : 1167-1171.DOI: 10.1126/science.1109418.

[32] 孔祥增, 王彦永, 王晓, 等 .不同类型脑小血管病患者认知功能损害特征及危险因素分析 [J].中国全科医学, 2017, 20 (5) : 543-548.DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.05.008.

KONG X Z, WANG Y Y, WANG X, et al.Characteristics and Risk Factors of Cognitive Dysfunction in Different Types of Cerebral Small Vascular Diseases [J].Chinese General Practice, 2017, 20 (5) : 543-548.DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.05.008.

[33] YAMAMOTO Y, CRAGGS L, BAUMANN M, et al.Review: molecular genetics and pathology of hereditary small vessel diseases of the brain [J].Neuropathol Appl Neurobiol, 2011, 37 (1) : 94-113.DOI: 10.1111/j.1365-2990.2010.01147.x.

[34] 李伟, 张在强, 李少武, 等 .单基因遗传性脑小血管病: 一种累及多系统的遗传性疾病 [J].中国卒中杂志, 2013, 8 (6) : 486-490.DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2013.06.016.

[35] 俞英欣, 姚生, 戚晓昆, 等 .伴有视网膜病 - 肾病 - 卒中的遗传性内皮细胞病一例 [J].中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25 (6) : 452-455.DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2018.06.016.

[36] GOH Y P, NAIDOO P, NGIAN G S.Imaging of systemic lupus erythematosus. Part I: CNS, cardiovascular, and thoracic manifestations [J].Clin Radiol, 2013, 68 (2) : 181-191. DOI: 10.1016/j.crad.2012.06.110.

[37] MATEEN F J, KRECKE K, YOUNGE B R, et al. Evolution of a tumor-like lesion in cerebrotretinal vasculopathy and TREX1 mutation [J].Neurology, 2010, 75 (13) : 1211-1213.DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f4d7ac.

[38] 雷梅芳, 张玉琴 .Fabry 病神经系统损害的研究进展 [J].医学综述, 2016, 22 (4) : 756-759, 766.DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.04.038.

LEI M F, ZHANG Y Q.Research Progress in Fabry Disease:the Impairment of Nervous System[J].Medical Review, 2016, 22 (4) : 756-759, 766.DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.04.038.

[39] GERMAIN D P, GIUGLIANI R, HUGHES D A, et al.Safety and pharmacodynamic effects of a pharmacological chaperone on α -galactosidase A activity and globotriaosylceramide clearance in Fabry disease: report from two phase 2 clinical studies [J].Orphanet J Rare Dis, 2012, 7: 91.DOI: 10.1186/1750-1172-7-91.

[40] SIMS K, POLITEI J, BANIKAZEMI M, et al.Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry [J].Stroke, 2009, 40 (3) : 788-794.DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.526293.

[41] 中国法布里病专家协作组 .中国法布里病 (Fabry 病) 诊治专家共识 [J].中华医学杂志, 2013, 93 (4) : 243-247.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.04.002.

[42] VIANA-BAPTISTA M.Stroke and Fabry disease [J].J Neurol, 2012, 259 (6) : 1019-1028.

[43] 孙翀, 林洁, 蔡爽, 等 .线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的临床特点和生存分析 [J].中华神经科杂志, 2018, 51 (2) : 118-123.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.02.007.

SUN C, LIN J, CAI S, et al.A clinical and natural history research on mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes [J].Chinese Journal of Neurology, 2018, 51 (2) : 118-123.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.02.007.

[44] 屈雪萍, 白蓉 .MELAS 的研究进展 [J].中国实用神经疾病杂志, 2018, 21 (8) : 925-928.DOI: 10.12083/SYSJ.2018.08.234.

QU X P, BAI R.Progress in the study of MELAS [J].Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2018, 21 (8) : 925-928. DOI: 10.12083/SYSJ.2018.08.234.

[45] KONNO S, NUMAGUCHI Y, SHRIER D A, et al.Unusual manifestation of a vein of Galen malformation: value of CT angiography [J].AJNR Am J Neuroradiol, 1996, 17 (8) : 1423-1426.

[46] 张宝荣, 刘建仁, 周富友, 等 .MELAS 综合征的临床、影像学 and 病理学诊断 [J].浙江大学学报: 医学版, 2005, 34 (1) : 85-88.DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2005.01.018.

ZHANG B R, LIU J R, ZHOU F Y, et al.The studies on clinical manifestation, histopathology and imaging of MELAS [J].Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2005, 34 (1) : 85-88.DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2005.01.018.

(收稿日期: 2019-08-02; 收回日期: 2019-11-24)

(本文编辑: 李越娜)