

# 脑小血管病发展史

宋明睿 王乔树

**【摘要】** 脑小血管病系指病理改变主要累及颅内小血管的疾病,主要表现为缺血性卒中、认知功能障碍和情感障碍等。自 19 世纪末首次报道以来,不断有新的病例出现。随着影像学和细胞学研究水平的提高,对脑小血管病的认识不断加深,逐步确定脑小血管病的典型临床表现和诊断标准。本文拟对脑小血管病的发现与发展历程进行综述,以期为临床医师提供指导。

**【关键词】** 脑血管障碍; 小动脉; 小静脉; 动静脉吻合; 综述

## A development history of cerebral small vessel disease

SONG Ming-ru, WANG Qiao-shu

Department of Neurology, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China

Corresponding author: WANG Qiao-shu (Email: qwang624@sjtu.edu.cn)

**【Abstract】** Cerebral small vessel disease (cSVD) is a group of pathological process with various etiologies that involve small arteries, arterioles, venules and capillaries of the brain, which is closely related to ischemic stroke, cognitive disorders and affective disturbance. Since firstly reported in late 19th century, a number of cases have been found in decades, which attracts lots of attention and argument from different fields. With the development of neuroimaging and histocytology, we have better recognition on this disease, and set up the criteria of diagnosis and treatment step by step. This paper reviews the development history of cSVD, hoping readers could benefit from it.

**【Key words】** Cerebrovascular disorders; Arterioles; Venues; Arteriovenous anastomosis; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81371304).

脑小血管病(cSVD)系指病理改变主要累及颅内小血管的一组疾病。近年研究显示,脑小血管病与缺血性卒中、认知功能障碍和情感障碍等密切相关<sup>[1]</sup>。2008年,国际卒中会议和欧洲卒中会议提出“小血管病引发大问题”的观点,使脑小血管病越来越受到重视。本文拟对脑小血管病的发现与发展历程进行综述。

脑小血管病并非单一疾病,系指颅内小血管病变引起的一组临床综合征。受累小血管包括小动脉、微动脉、动-静脉吻合、小静脉、微静脉等,临床主要表现为脑卒中、认知功能障碍、精神异常等<sup>[2]</sup>。在影像学技术尚未发展普及时,医学家们对疾病的诊断主要依靠临床症状与体征以及尸体解剖结果,由

此可见神经解剖学的重要地位。时至今日,飞速发展的影像学技术对脑血管病(包括颅内大血管和小血管病变)的诊断发挥越来越重要的作用。通过影像学和临床病理学检查发现颅内小血管病成为脑小血管病的主要诊断依据。

最早关于脑小血管病的描述源自 19 世纪 90 年代,临床主要见于持续时间短、预后良好的轻型脑卒中(面瘫、构音障碍、肢体偏瘫、感觉异常等)、认知功能障碍患者,尸检可见孤立性或散发性分布于基底节和脑干的腔隙性梗死灶,或脑室周围大面积脑白质脱髓鞘改变,偶可见微出血等,常合并颅内动脉粥样硬化。此类患者常有高血压病史,尸检未见明显颅内大血管病变,病灶多位于小血管供血区。由此认为,脑小血管病多是由于颅内深穿支动脉病变导致局部脑组织缺血、脑白质脱髓鞘改变等。此后,不断有学者发现与颅内小血管病变相关的遗传性脑小血管病。2010年,Pantoni<sup>[1]</sup>根据发病机制将脑小血管病分为 6 种类型:(1)小动脉粥样硬

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.11.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81371304)

作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院神经内科

通讯作者:王乔树(Email:qwang624@sjtu.edu.cn)

化性。(2)散发性和遗传性淀粉样脑血管病(CAA)。(3)其他遗传性小血管病。(4)炎症或免疫介导的小血管病。(5)静脉胶原病。(6)其他小血管病。尤以前 3 种类型最为常见。根据影像学和病理学表现将脑小血管病分为腔隙性梗死(LACI)、脑白质高信号(WMH)和脑微出血(CMBs)。本文拟按照上述分类简要介绍脑小血管病的历史沿革。

### 一、腔隙性梗死

“腔隙性梗死”的概念广泛应用于临床,其病因是穿支动脉分布区血流动力学改变导致脑实质缺血性改变。“腔隙”一词经数十年演变,含义最终确认为动脉粥样硬化致血管闭塞引起的缺血性卒中的继发性损伤。然而早期研究并未将腔隙性梗死灶与血管病变联系起来,1965年,Fisher和Curry<sup>[3]</sup>对数十例轻型脑卒中患者进行尸体解剖,发现基底节和脑干孤立性或散发性分布的苍白软化灶,以及颅内大动脉和周围动脉重度动脉粥样硬化;他们采用临床结合病理学的方法,将此类临床症状轻、持续时间短且预后良好,病理学显示脑深部明确小梗死灶的脑血管病命名为腔隙性梗死,并先后报告腔隙性梗死综合征的多个亚型,其中最常见 5 种亚型为单纯运动性偏瘫<sup>[3]</sup>、纯感觉性卒中(PSS)<sup>[4]</sup>、小脑共济失调性偏瘫<sup>[5]</sup>、感觉运动综合征<sup>[6]</sup>和构音障碍-手笨拙综合征(DCHS)<sup>[7]</sup>;认为其主要病因为颅内深穿支动脉病变,血管堵塞导致脑血流量减少,达到一定程度时产生相应的神经功能缺损症状,可以看作是一次轻型脑卒中发作。动脉粥样硬化和脂质透明样变(亦称纤维素样坏死<sup>[8]</sup>)可能是颅内深穿支动脉堵塞的重要机制,包括粥样硬化斑块导致重度血管狭窄、斑块合并血栓形成、斑块脱落或血栓导致颅内动脉终末端梗阻等<sup>[9]</sup>。1982年,Miller Fisher教授的学生Mohr<sup>[10]</sup>研究发现,腔隙性梗死综合征患者常合并高血压病史,可能是颅内小动脉和毛细血管纤维素样坏死的主要原因。影像学检查,腔隙性梗死灶主要表现为直径小于 20 mm,好发于丘脑、脑桥、纹状体和基底节区等颅内深穿支动脉供血区的圆形、卵圆形或管形病灶,其中,陈旧病灶在CT和T<sub>1</sub>WI上均呈现接近脑脊液的低信号,与周围脑组织界限清晰;新发病灶在扩散加权成像(DWI)上表现为高信号<sup>[11]</sup>。治疗方面仍以治疗缺血性卒中为主,包括急性期静脉溶栓和脑卒中二级预防等,同时应对高血压这一独立危险因素进行有效干预<sup>[1,12]</sup>。腔隙性梗死是脑小血管病的主要类

型,但应注意并非所有的腔隙性梗死均属脑小血管病范畴。

### 二、脑白质病变

脑白质疏松症(LA)亦称脑白质病变,是脑小血管病脑白质损害的典型表现,可见于Binswanger病[BD,亦称皮质下动脉硬化性脑病(SAE)]、常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病(CADASIL)、常染色体隐性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病(CARASIL)、线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作(MELAS)、Fabry病(FD)等。1986年,Wade和Hachinski<sup>[13]</sup>首次较详细地描述脑白质疏松症的CT表现,提出“脑白质病变”的概念;1987年,Fazekas等<sup>[14]</sup>根据MRI显示的脑白质损害发生部位和病变范围制定用于临床分类和分级的Fazekas量表。1996年,Longstreth等<sup>[15]</sup>提出脑白质疏松症的MRI分级标准,根据脑白质疏松症发生部位、病变范围分为0~9级。上述分级标准对脑白质疏松症的量化程度较高且操作简便,故在临床广泛应用。

1. Binswanger病 1894年,德国医师Otto Binswanger(1852年10月-1927年7月)报告一组临床主要表现为痴呆、偏瘫、失语、感觉障碍的患者,尸体解剖可见脑室周围白质萎缩、大范围脱髓鞘改变和颅内动脉粥样硬化<sup>[16]</sup>。此后,他的学生Alois Alzheimer(1864年6月-1915年12月)进行更为细致的显微镜下观察,发现病变并未累及皮质和皮质下“U”形纤维,并命名为“Binswanger病”<sup>[17]</sup>。1962年,Olszewski<sup>[18]</sup>发现该病与颅内动脉粥样硬化有关,亦称为“皮质下动脉硬化性脑病”。此后,Miller Fisher教授的学生Louis Caplan(1936年12月至今)对该病的临床和病理学特征进行详细描述,并提出4项诊断标准:(1)存在高血压、淀粉样脑血管病、真性红细胞增多症(PV)、高球蛋白血症、高脂血症等危险因素。(2)临床表现为急性或亚急性脑卒中、锥体外系损害(行动迟缓等)。(3)影像学特点为腔隙性梗死灶、脑室周围和放射冠区白质损害。(4)排除其他导致脑白质损害的疾病<sup>[19-21]</sup>。Binswanger、Alzheimer和Caplan均认为Binswanger病是高血压和动脉粥样硬化导致的颅内深穿支动脉血流动力学改变,使其供血区脑组织发生缺血性脱髓鞘改变。常合并腔隙性梗死、颅内小动脉及深穿支动脉粥样硬化、脂质透明样变等。Binswanger病好发于55~75岁既往有高血压病史的中老年人,初期表现为明显精神症

状,晚期进展为痴呆,病程中可合并脑卒中样发作、短暂性脑缺血发作(TIA)等脑血管事件。

2. 常染色体隐性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病 20世纪中晚期, Maeda等<sup>[22]</sup>散在报告数十例疑似Binswanger病的家族性Binswanger病样白质脑病患者,除具有典型Binswanger病临床表现外,还有早发性秃头和剧烈腰部疼痛等特征,并初步提出其临床诊断标准。1994年, Bowler和Hachinski<sup>[23]</sup>将该病命名为常染色体隐性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病。后续的研究发现其致病基因为定位于染色体10q24的*HTRA1*基因<sup>[24]</sup>,病理改变主要为广泛性脑白质缺血以及脑干、丘脑和基底节小梗死灶。与Binswanger病相似,常染色体隐性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病一般不累及皮质和皮质下“U”形纤维。脑白质和基底节深穿支动脉粥样硬化、内膜纤维性肥厚致管腔狭窄,可能是该病的主要原因<sup>[25]</sup>。近年研究显示,二者血管性白质脑病的影像学 and 病理学表现十分相似,但常染色体隐性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病发病年龄早、弥漫性脱发、骨骼系统异常、无高血压危险因素等特点,可资与Binswanger病相鉴别。

3. 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病 1977年, Sourander和Wälinder<sup>[26]</sup>报告一家系中5例无明确动脉粥样硬化病史的患者先后出现缺血性卒中,4例最终进展为进行性痴呆,尸体解剖发现颅内散在小梗死灶和弥漫性白质病变。随后可见多个相似家系的报道<sup>[27]</sup>。1996年, Joutel等<sup>[28]</sup>将其致病基因明确为定位于染色体19q12的*Notch3*基因,并命名为常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病。后续研究相继发现该区域存在超过180种错义突变和6种碱基缺失<sup>[29]</sup>。该病的具体病理学机制尚不清楚,有学者推测是*Notch3*蛋白在细胞外异常聚集,使其信号转导通路受损<sup>[30]</sup>。病理改变为病变集中于颅内深穿支动脉,以血管平滑肌变性为主要特征。与Binswanger病相比,常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病患者发病年龄早、病程长,常有偏头痛先兆,病程中有缺血性卒中反复发作、精神异常,晚期可进展为痴呆。影像学T<sub>2</sub>WI显示脑室周围和基底节区点片状高信号影,病变散在分布,幕上和幕下均可受累,包括皮质和皮质下“U”形纤维。目前尚无根治性方法,但有专家建议采用

抗凝药物降低脑卒中风险,同时控制高血压和高脂血症等危险因素<sup>[31]</sup>。

4. 其他遗传性脑小血管病 (1) 线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作:系线粒体病的一种类型,由Pavlakakis等<sup>[32]</sup>于1984年首次报告。1990年, Goto等<sup>[33]</sup>证实其热点突变为线粒体*tRNA-Leu(UUR)*基因3243位点腺嘌呤突变为鸟嘌呤(A>G)。后续研究显示,线粒体基因3271位点胸腺嘧啶突变为胞嘧啶(T>C)亦较常见,约占10%<sup>[34]</sup>。此后陆续报道的突变位点还包括线粒体基因1642位点G>A、8316位点T>C、13513位点G>A、14453位点G>A<sup>[35-36]</sup>。临床主要表现为偏头痛、癫痫发作、听力障碍者,晚期可进展为脑卒中;表现为肢体偏瘫、偏盲、失语、意识障碍者,晚期常出现全面性智力下降、人格改变和精神症状等。临床亦可表现为多系统受累,包括中枢神经系统、肌肉、胰腺、心脏、肾脏等<sup>[37]</sup>。头部MRI显示单侧或双侧颞顶枕叶皮质和皮质下深部脑组织异常信号,且病变范围不属于同一动脉供血区。目前尚无行之有效的治疗方法。研究显示,左旋精氨酸可减少脑卒中发作次数、改善脑卒中症状,但仍存争议,尚待进一步研究<sup>[38]</sup>。(2) Fabry病:最早于1898年由Fabry和Anderson先后报告<sup>[39]</sup>。目前已知Fabry病是一种X连锁不完全显性遗传性溶酶体 $\alpha$ -半乳糖苷酶缺乏性疾病,致病基因定位于X染色体q22的 $\alpha$ -半乳糖苷酶A(*GLA*)基因<sup>[40]</sup>。其发病机制为*GLA*基因突变导致的 $\alpha$ -半乳糖苷酶底物神经酰胺三己糖苷代谢障碍,在全身血管内皮细胞和中层平滑肌细胞中积累,造成血管损伤,从而引起全身多系统功能障碍。主要表现为多发性周围神经病、中枢神经系统损害,以及眼部、心血管、肾脏和消化道等不同程度损伤。多数患者早期可在脐周、腹股沟、臀部等部位发现对称性红黑色点状血管角质瘤,以肢体远端烧灼样疼痛为特征的周围神经病可以持续终身。Fabry病引起的脑组织损害主要表现为非特异性白质病变,同样是脑卒中罕见病因之一,目前认为其导致的脑卒中是多种危险因素综合作用的结果<sup>[41]</sup>。头部MRI可见脑室周围、皮质下深部白质病变,少数患者可见微出血<sup>[42]</sup>。严格意义上讲,线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作和Fabry病均为基因突变导致的多系统受累综合征,其致中枢神经系统损害的发病机制可能与颅内小血管病变密切相关。除上述两种疾病外,还陆续发现基因突变位点位于13q34的常染色

体显性遗传性 *COL4A1* 基因相关性脑小血管病<sup>[43]</sup>和突变位点位于 3p21 的常染色体显性遗传性视网膜血管病变伴脑白质病变<sup>[44]</sup>等。

### 三、脑微出血

“淀粉样脑血管病”的概念最早于 1909 年由 Oppenheim 提出<sup>[45]</sup>, 此前有学者发现淀粉样物质沉积于痴呆患者脑组织中<sup>[17]</sup>。Oppenheim 认为, 此类淀粉样物质沉积于颅内血管, 而 Fischer 研究显示, 此类淀粉样物质可以穿透血管壁进入脑组织<sup>[45]</sup>。1938 年, Scholz 首次发表关于淀粉样脑血管病的论文<sup>[45]</sup>。此后, 经过数十年对该病病因和病理学的研究, Okazaki 等<sup>[46]</sup>于 1979 年正式明确淀粉样脑血管病是多发性脑微出血的重要原因之一, 同时也是最易忽视的病因。淀粉样脑血管病的病因是  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 生成增多或清除障碍, 导致淀粉样物质在小血管中膜和外膜沉积, 引起血管病变; 同时血管壁通透性发生变化, 在大脑皮质、皮质下、软脑膜等部位均可见淀粉样物质沉积。轻度淀粉样脑血管病患者可无任何临床症状, 重度患者可表现为单次或反复发作的脑叶出血、快速进展性痴呆、短暂性神经功能障碍等<sup>[47]</sup>。头部 CT 常可见孤立性或多发性皮质或皮质下血肿, 形状不规则, 血肿常破入蛛网膜下隙; 梯度回波序列 (GRE) 可识别不同时期出血灶<sup>[48]</sup>。但应排除可导致与微出血病灶表现相似的其他原因, 如苍白球钙化、血管周围间隙 [PVS, 亦称 Virchow-Robin 间隙 (VRS)]、大脑中动脉末端和分支流空影等<sup>[49]</sup>。目前, 临床尚无针对淀粉样物质沉积的有效治疗方法, 重点是预防和治疗脑出血和进展性痴呆, 亦可手术治疗以改善神经功能<sup>[50]</sup>。

### 四、小结

医学对疾病的认识是随着新的发现而不断完善的, 人类对脑小血管病的认识也是随着科技的发展和研究的深入而不断修正扩展。高通量测序、全基因组相关性研究 (GWAS) 等技术的普及, 有助于认识脑小血管病的本质, 并探索新的治疗靶点, 改善患者预后<sup>[51]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*, 2010, 9:689-701.
- [2] Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke*, 2012, 7:36-46.
- [3] Fisher CM, Curry HB. Pure motor hemiplegia of vascular origin. *Arch Neurol*, 1965, 13:30-44.
- [4] Fisher CM. Pure sensory stroke involving face, arm, and leg. *Neurology*, 1965, 15:76-80.
- [5] Fisher CM, Cole M. Homolateral ataxia and crural paresis: a vascular syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1965, 28:48-55.
- [6] Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*, 1982, 32:871-876.
- [7] Fisher CM. A lacunar stroke: the dysarthria - clumsy hand syndrome. *Neurology*, 1967, 17:614-617.
- [8] Van den Bergh R. Centrifugal elements in the vascular pattern of the deep intracerebral blood supply. *Angiology*, 1969, 20:88-94.
- [9] Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol*, 1968, 12:1-15.
- [10] Mohr JP. Lacunes. *Stroke*, 1982, 13:3-11.
- [11] Patel B, Markus HS. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker. *Int J Stroke*, 2011, 6:47-59.
- [12] Xu Q, Zhang WW, Wei W. Research progress of cerebral small vessel disease. *Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2013, 10:549-553. [徐琴, 张微微, 魏微. 脑小血管病的研究进展. *中国脑血管病杂志*, 2013, 10:549-553.]
- [13] Wade J, Hachinski V. Revised ischemic score for diagnosing multi-infarct dementia. *J Clin Psychiatry*, 1986, 47:437-438.
- [14] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149:351-356.
- [15] Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the cardiovascular health study. *Stroke*, 1996, 27:1274-1282.
- [16] Blass JP, Hoyer S, Nitsch R. A translation of Otto Binswanger's article, 'The delineation of the generalized progressive paralyseis': 1894. *Arch Neurol*, 1991, 48:961-972.
- [17] Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde". *Clin Anat*, 1995, 8:429-431.
- [18] Olszewski J. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: review of the literature on the so-called Binswanger's disease and presentation of two cases. *World Neurol*, 1962, 3:359-375.
- [19] Caplan LR. Binswanger's disease: revisited. *Neurology*, 1995, 45:626-633.
- [20] Caplan LR, Gomes JA. Binswanger disease: an update. *J Neurol Sci*, 2010, 299:9-10.
- [21] Caplan LR, Schoene WC. Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger disease). *Neurology*, 1978, 28:1206-1215.
- [22] Maeda S, Nakayama H, Isaka K, Aihara Y, Nemoto S. Familial unusual encephalopathy of Binswanger's type without hypertension. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*, 1976, 30:165-177.
- [23] Bowler JV, Hachinski V. Progress in the genetics of cerebrovascular disease: inherited subcortical arteriopathies. *Stroke*, 1994, 25:1696-1698.
- [24] Hara K, Shiga A, Fukutake T, Nozaki H, Miyashita A, Yokoseki A, Kawata H, Koyama A, Arima K, Takahashi T, Ikeda M, Shiota H, Tamura M, Shimoe Y, Hirayama M, Arisato T, Yanagawa S, Tanaka A, Nakano I, Ikeda S, Yoshida Y, Yamamoto T, Ikeuchi T, Kuwano R, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med*, 2009,

- 360:1729-1739.
- [25] Ishiko A, Shimizu A, Nagata E, Ohta K, Tanaka M. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): a hereditary cerebrovascular disease, which can be diagnosed by skin biopsy electron microscopy. *Am J Dermatopathol*, 2005, 27:131-134.
- [26] Sourander P, Wälinder J. Hereditary multi - infarct dementia: morphological and clinical studies of a new disease. *Acta Neuropathol*, 1977, 39:247-254.
- [27] Wieland R, Bornebroek M, Ophoff RA, Winter-Warnars HA, Scheltens P, Frants RR, Ferrari MD, Haan J. A four-generation Dutch family with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), linked to chromosome 19p13. *Clin Neurol Neurosurg*, 1995, 97: 307-313.
- [28] Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cécillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*, 1996, 383:707-710.
- [29] Yamamoto Y, Craggs L, Baumann M, Kalimo H, Kalaria RN. Review: molecular genetics and pathology of hereditary small vessel diseases of the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37:94-113.
- [30] Morrow D, Guha S, Sweeney C, Birney Y, Walshe T, O'Brien C, Walls D, Redmond EM, Cahill PA. Notch and vascular smooth muscle cell phenotype. *Circ Res*, 2008, 103:1370-1382.
- [31] André C. CADASIL: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68:287-299.
- [32] Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*, 1984, 16:481-488.
- [33] Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA (Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*, 1990, 348:651-653.
- [34] Tay SK, Shanske S, Crowe C, Shanske A, Schafer I, Pancrudo J, Lu J, Bonilla E, DiMauro S. Clinical and genetic features in two families with MELAS and the T3271C mutation in mitochondrial DNA. *J Child Neurol*, 2005, 20:142-146.
- [35] Brautbar A, Wang J, Abdenur JE, Chang RC, Thomas JA, Grebe TA, Lim C, Weng SW, Graham BH, Wong LJ. The mitochondrial 13513G>A mutation is associated with Leigh disease phenotypes independent of complex I deficiency in muscle. *Mol Genet Metab*, 2008, 94:485-490.
- [36] Zheng XF, Zhang YC, Zhang Y, Pei P. G14453A mutation in mitochondrial myopathy encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95: 2623-2625. [郑雪飞, 张彦春, 张英, 裴珮. MELAS 综合征线粒体基因组 G14453A 突变分析. *中华医学杂志*, 2015, 95:2623-2625.]
- [37] Sproule DM, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann NY Acad Sci*, 2008, 1142:133-158.
- [38] El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*, 2015, 116:4-12.
- [39] Wallace HJ. Anderson-Fabry disease. *Br J Dermatol*, 1973, 88:1-23.
- [40] Kornreich R, Bishop DF, Desnick RJ. The gene encoding alpha-galactosidase A and gene rearrangements causing Fabry disease. *Trans Assoc Am Physicians*, 1989, 102:30-43.
- [41] Viana-Baptista M. Stroke and Fabry disease. *J Neurol*, 2012, 259:1019-1028.
- [42] Moore DF, Ye F, Schiffmann R, Butman JA. Increased signal intensity in the pulvinar on T<sub>1</sub>-weighted images: a pathognomonic MR imaging sign of Fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24:1096-1101.
- [43] Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, Sundberg JP, Vahedi K, Massin P, Bousser MG, Heutink P, Miner JH, Tournier-Lasserre E, John SW. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med*, 2006, 354:1489-1496.
- [44] Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, Joosse M, Caffo NA, Sandkuijl LA, Terwindt GM, Haan J, van den Maagdenberg AM, Jen J, Baloh RW, Barilla-LaBarca ML, Saccone NL, Atkinson JP, Ferrari MD, Freimer NB, Frants RR. Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. *Am J Hum Genet*, 2001, 69:447-453.
- [45] Yang WM, He WS. Research progress of cerebral amyloid angiopathy. *Zhong Xi Yi Jie He Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2011, 9:481-484. [杨文明, 何望生. 淀粉样脑血管病研究进展. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9:481-484.]
- [46] Okazaki H, Reagan TJ, Campbell RJ. Clinicopathologic studies of primary cerebral amyloid angiopathy. *Mayo Clin Proc*, 1979, 54:22-31.
- [47] Pezzini A, Del Zotto E, Volonghi I, Giossi A, Costa P, Padovani A. Cerebral amyloid angiopathy: a common cause of cerebral hemorrhage. *Curr Med Chem*, 2009, 16:2498-2513.
- [48] Auriel E, Greenberg SM. The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14:343-350.
- [49] Jia JD, Yue WD. Research progress of cerebral small vessel disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2015, 15: 98-102. [贾俊栋, 岳卫东. 脑小血管病研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15:98-102.]
- [50] Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology*, 1998, 51:690-694.
- [51] Choi JC. Genetics of cerebral small vessel disease. *J Stroke*, 2015, 17:7-16.

(收稿日期: 2016-10-17)