

# 遗传性脑小血管病八例认知功能障碍 临床特点分析

陈媛 周玉颖 王盼 李攀 刘丽萍 刘辉 张惠红

**【摘要】** 目的 探讨遗传性脑小血管病患者认知功能变化及临床特点。方法 选择 2015 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 8 例单基因遗传性脑小血管病患者的相关临床资料、影像学 and 神经心理学评分结果, 分析其在首诊、随访 6 及 12 个月时的认知功能变化特点。结果 8 例患者中 6 例符合常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病(CADASIL)诊断、2 例符合常染色体隐性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病(CARASIL)标准。CADASIL 患者主要表现为急性脑梗死(2 例)、头晕头痛(1 例)、认知功能障碍(3 例); CARASIL 患者分别以头晕(1 例)或认知功能障碍(1 例)首诊; 头部 MRI 显示不同部位、不同程度皮质下白质损害。其中, 3 例日常生活活动能力下降、4 例存在不同程度神经精神行为异常、1 例可能有焦虑并伴轻度抑郁。6 个月随访时, 所有患者均出现不同程度神经精神行为异常。CADASIL 患者主要表现为延迟回忆、视空间能力与执行功能、抽象能力、语言功能、注意力和计算力受损, 伴随易激惹、情感淡漠、激越、异常运动行为等神经精神行为障碍; CARASIL 患者则以执行功能、定向力(时间、地点)、近记忆力受损更显著, 除易激惹、情感淡漠、激越、异常运动行为外, 还存在妄想、脱抑制和睡眠障碍。结论 CADASIL 和 CARASIL 患者的认知功能障碍进展及变化特点各异, 其个体之间存在差异性。

**【关键词】** 大脑小血管疾病; CADASIL; 认知障碍; 神经心理学测验

## Clinical features of cognitive function in eight patients with hereditary cerebral small vessel disease

CHEN Yuan, ZHOU Yu-ying, WANG Pan, LI Pan, LIU Li-ping, LIU Hui, ZHANG Hui-hong

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital; Tianjin Key Laboratory of Cerebrovascular and Neurodegenerative, Tianjin 300350, China

Corresponding author: ZHOU Yu-ying (Email: qiyong789@sina.cn)

**【Abstract】** **Objective** To discuss the cognitive function and the clinical characteristics of hereditary cerebral small vessel disease (cSVD). **Methods** Clinical data, imaging and neuropsychological score of 8 patients with monogenic hereditary cSVD were included from January 2015 to January 2018. The cognitive characteristics of the patients were analyzed during the first diagnosis, follow-up for 6-month and 12-month. **Results** Among 8 patients, 6 patients met the diagnostic criteria of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy (CADASIL) and 2 patients met the diagnostic criteria of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy (CARASIL). The main manifestations of CADASIL patients were acute cerebral infarction (2 cases), dizziness and headache (1 case) and cognitive impairment (3 cases), and CARASIL patients showed dizziness (1 case) or cognitive impairment (1 case) during the first diagnosis. Head MRI showed subcortical white matter lesions in different parts and degrees. Three patients had decreased activity of daily living and four patients had different degrees of neuropsychiatric and behavioral disorders, one case might have anxiety and mild depression. All patients had different degrees of neuropsychiatric and behavioral disorders at 6-month follow-up. Patients with CADASIL suffered from impairment of delayed recall, visuospatial and executive function, abstract ability, language, attention and computational ability, as well as neuropsychiatric behavior disorders such as irritability, emotional apathy, agitation and abnormal motor behavior. Patients with CARASIL suffered from impairment of executive function,

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.08.005

作者单位: 300350 天津市环湖医院神经内科 天津市脑血管与神经变性重点实验室

通讯作者: 周玉颖, Email: qiyong789@sina.cn

orientation (time, place) and short term memory. In addition to irritability, apathy, agitation and abnormal motor behavior, there were delusions, depression and sleep disorders. **Conclusions** The progress and changes of cognitive function in patients with CARASIL and CADASIL have different characteristics, and there are differences among individuals.

**【Key words】** Cerebral small vessel diseases; CADASIL; Cognition disorders; Neuropsychological tests

**Conflicts of interest:** none declared

脑小血管病(cSVD)是由多种原因引起的颅内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉病变,并由此而导致的一系列临床、认知、影像学 and 病理学表现的综合征<sup>[1]</sup>,以轻度脑卒中(小梗死、脑出血)、认知功能障碍等为典型临床表现。其影像学表现包括腔隙性梗死(LACI)、脑白质脱髓鞘、脑微出血(CMBs),以及扩大的血管周围间隙(EPVS)即扩大的 Virchow-Robin 间隙(dVRS)和脑萎缩等<sup>[2]</sup>。脑小血管病通常分为散发性和遗传性,后者具有明确的基因突变,呈家族聚集性<sup>[3]</sup>。近年来,有关脑小血管病的单基因病因的报道越来越多,包括常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病(CADASIL)、常染色体隐性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病(CARASIL)、遗传性视网膜血管病伴白质脑病(RVCL)、IV型胶原蛋白 a1/a2 (COL4A1/COL4A2)相关白质病变、Fabry 病、遗传性脑淀粉样血管病(CAA)等<sup>[4]</sup>,临床以 CADASIL 更为常见,但对其确切的发病率尚无翔实的流行病学调查资料<sup>[5]</sup>,而 CARASIL 则较少见。目前关于二者在临床及影像学、分子遗传学等方面的报道较多<sup>[6-8]</sup>,但就认知功能及神经心理学评估等亚项分析鲜有文献报道。本研究拟对天津市环湖医院神经内科近 3 年确诊的 8 例遗传性脑小血管病患者(6 例 CADASIL、2 例 CARASIL)的临床资料进行回顾分析,探讨其认知功能特点,及其与临床、影像学表现的相关性,以期提高对此类患者的认识水平。

## 对象与方法

### 一、观察对象

1. 诊断标准 (1)CADASIL 诊断依据 2007 年袁云<sup>[9]</sup>提出的标准:中年发病;呈常染色体显性遗传;多无高血压、糖尿病、高胆固醇等心脑血管病传统危险因素;符合缺血性小卒中发作、认知功能障碍或情感障碍等表现中的 1 项或多项;头部 MRI 检查呈脑白质对称性高信号病灶,以颞极和外囊受累明

显,伴有腔隙性梗死灶;病理学检查血管平滑肌细胞表面嗜银颗粒物质(GOM)或 Notch3 蛋白免疫组织化学染色呈阳性或基因检测 *NOTCH3* 基因突变。(2)CARASIL 的诊断依据 2013 年何志义<sup>[10]</sup>提出的标准:中年发病;呈常染色体隐性遗传;临床表现包括早发性腔隙性卒中、进行性认知功能障碍、秃顶,以及腰背痛;头部 MRI 检查呈脑白质病变;基因检测 *HTRA1* 基因突变。

2. 纳入与排除标准 (1)符合袁云和何志义提出的诊断标准,并经基因检测证实 *NOTCH3* 基因和 *HTRA1* 基因突变。(2)本研究遵循天津市人体试验委员会伦理学标准并经天津市环湖医院道德伦理委员会审核批准,患者或其家属对研究内容知情同意并签署知情同意书。(3)排除头部 MRI 检查不配合或拒绝行基因检测的病例。

3. 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2018 年 1 月在我院神经内科门诊就诊并接受治疗、经基因检测确诊的遗传性脑小血管病患者 8 例, CADASIL 6 例、CARASIL 2 例。(1)CADASIL:男性 3 例,女性 3 例;年龄 47~71 岁,平均 56 岁,平均发病年龄 48.33 岁;平均受教育年限为 9.50 年;既往吸烟 2 例、缺血性卒中 4 例。(2)CARASIL:男性 1 例,女性 1 例;年龄为 53~58 岁,平均 55.50 岁,平均发病年龄为 51.50 岁;平均受教育年限为 10.50 年;高血压 1 例、缺血性卒中 2 例。患者来自 8 个毫无关联性的家系,其中 3 例有缺血性卒中家族史、2 例有记忆力下降家族史。就诊原因分别为,疑似急性缺血性卒中症状(2 例)、头晕头痛(2 例)、认知功能障碍如反应迟缓、记忆力下降、性格改变等(4 例,表 1)。

### 二、研究方法

1. 影像学检查 头部 MRI 扫描仪为德国 Seimens Skyra 3.0T 超导型 MRI 扫描仪,采用 20 通道头部线圈,分别扫描 3 个截面即冠状位、横断面和矢状位,扫描序列包括 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI、FLAIR 成像和扩散加权成像(DWI)。(1)T<sub>1</sub>WI:冠状位扫描重复时间

**表 1** 8 例遗传性脑小血管病患者一般资料

**Table 1.** General data and clinical manifestations of 8 patients with hereditary cSVD

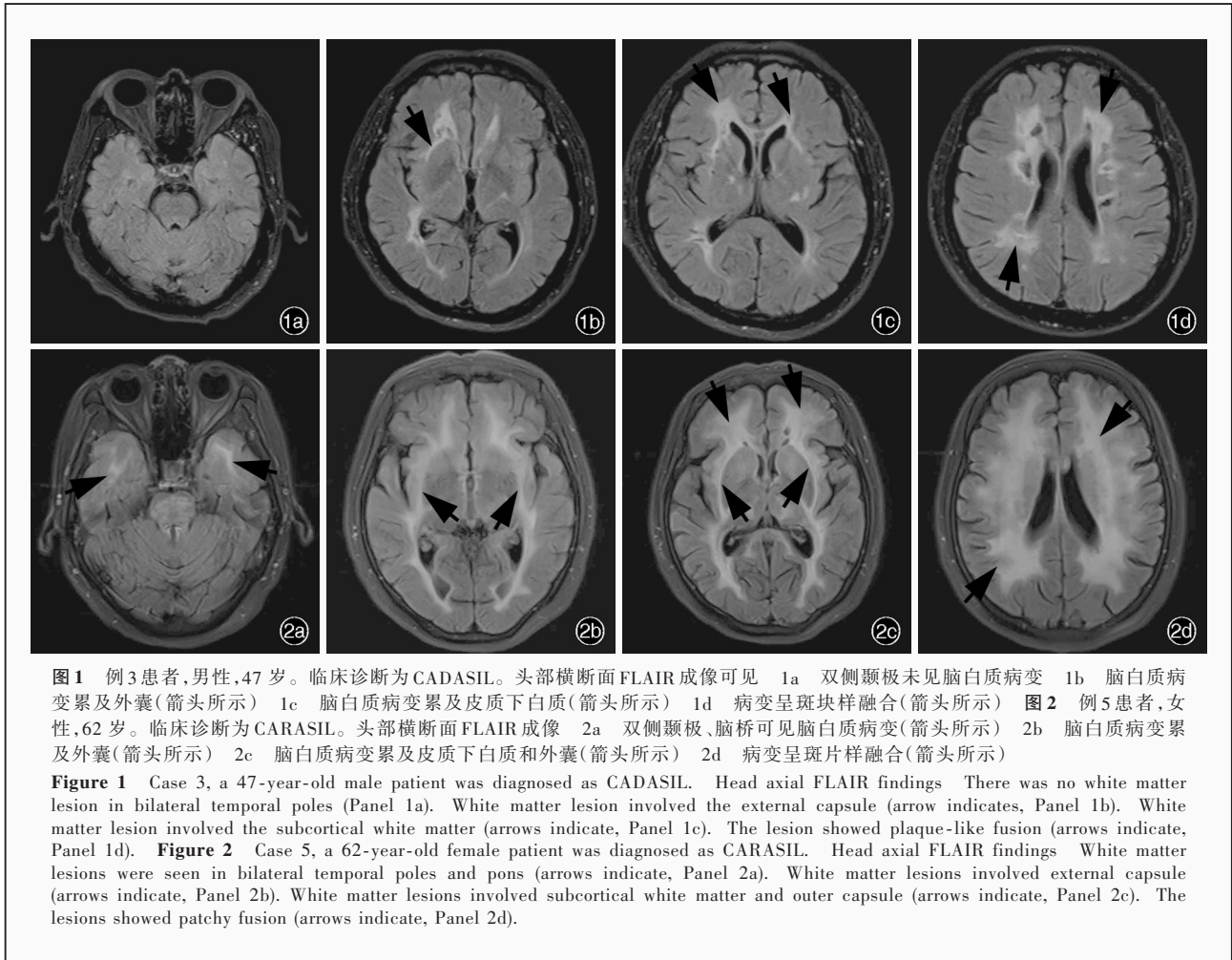
序号	性别	确诊年龄 (岁)	发病年龄 (岁)	受教育程度 (年)	危险因素	既往史	家族史	主诉	诊断
1	男性	48	37	9	无	缺血性卒中	无	反应迟缓进行性加重 3 个月	CADASIL
2	男性	49	38	9	吸烟史	缺血性卒中	无	言语不清、右肢无力 1 d	CADASIL
3	男性	47	32	10	吸烟史	缺血性卒中	父母缺血性卒中病史	饮水呛咳 28 h	CADASIL
4	女性	71	62	8	无	缺血性卒中	其母及兄弟缺血性卒中病史	反应迟缓、语言表达能力下降 1 年余	CADASIL
5	女性	62	62	12	无	无	其兄缺血性卒中病史	记忆力下降 6 月余, 短暂性言语困难 1 月余	CADASIL
6	女性	59	59	9	无	无	其母记忆力下降	头晕、头痛 6 个月	CADASIL
7	女性	53	46	12	无	缺血性卒中	无	头晕 1 月余	CARASIL
8	男性	58	57	9	高血压	缺血性卒中	其母记忆力下降	记忆力下降 1 年, 性格改变 3 月余	CARASIL

CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病; CARASIL, cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, 常染色体隐性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病

(TR)/回波时间(TE)为 550.00/8.40 ms, 层厚 5 mm、层间距 1.5 mm、层数 15 层, 翻转角(FA)180°, 扫描视野(FOV)230 mm × 230 mm, 矩阵 256 × 256, 扫描时间为 30 s; 横断面和矢状位 TR/TE 为 550.00/8.40 ms, 层厚 5 mm、层间距 1.50 mm、层数 17 层, 翻转角 180°, 扫描视野 230 mm × 230 mm, 矩阵 256 × 256, 扫描时间 35 s。(2)T<sub>2</sub>WI: TR/TE 为 4480/99 ms, 层厚 5 mm、层间距 1.50 mm、层数 21 层, 翻转角 180°, 扫描视野 230 mm × 230 mm, 矩阵 256 × 256, 扫描时间 42 s。(3)FLAIR 成像: TR/TE 为 8200/84 ms, 层厚为 5 mm、层间距 1.50 mm、层数 21 层, 翻转角 180°, 扫描视野 230 mm × 230 mm, 矩阵 256 × 256, 扫描时间 104 s。(4)DWI: TR/TE 为 5900/81 ms, 层厚 5 mm、层间距 1.50 mm、层数 21 层, 翻转角 180°, 扫描视野 230 mm × 230 mm, 矩阵 256 × 256, 扫描时间 59 s。采用 Fazekas 分级<sup>[11]</sup>进行脑白质病变分级: 0 级为正常; 1 级为斑点状; 2 级为病灶呈斑块样融合; 3 级为病灶呈斑片样融合。

2. 神经心理学评价 (1) 认知功能评价: 采用简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)对患者认知功能进行评价。MMSE 量表共包括 7 个认知域, 即时间地点定向力、瞬时记忆、注意力、计算力、延迟回忆、语言功能及视空间能力, 总评分为 30 分; 其中, 文盲 ≤ 17 分、小学 ≤ 20 分、初中及以上 ≤ 24 分者即视为存在认知功能障碍。MoCA 量表同样有 7 个认知域, 总评分 30 分, 评分 < 26 分者视为存在认知功能障碍; 对于受教育程度 ≤ 12 年者, 需测定分值 + 1 分以校正受教育程

度的偏倚。(2) 日常生活活动能力评价: 采用日常生活活动能力量表(ADL)对患者日常基本生活活动能力进行评价, 共 20 项, 包括基本日常生活活动能力量表(BADL)11 项和工具性日常生活活动能力量表(IADL)9 项, 总分 80 分, 分值越高代表日常生活活动能力越好。(3) 情绪状态评价: 以汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表 21 项(HAMD-21)评价患者是否存在焦虑和抑郁。HAMA 评分 ≥ 29 分, 可能严重焦虑; ≥ 21 分, 明显焦虑; ≥ 14 分, 肯定存在焦虑; ≥ 7 分, 可能存在焦虑; < 7 分, 无焦虑症状。HAMD-21 评分 ≥ 7 分, 轻度抑郁; ≥ 17 分, 中度抑郁; ≥ 24 分, 重度抑郁。(4) 神经精神行为评价: 采用神经精神科问卷(NPI)对患者的神经精神行为进行评价, 内容包括妄想、幻觉、激越和(或)攻击性、心境恶劣、焦虑、欣快、情感淡漠、脱抑制、易激惹和(或)情绪不稳、运动行为异常、睡眠和(或)夜间行为、食欲减退和(或)进食障碍共 12 项, 每项依据发作频率(1~4 分)、严重程度(1~3 分)、引起照料者的苦恼程度(0~5 分)进行评分, 总评分 144 分, 评分越高表明神经精神行为障碍越严重。(5) 随访方法: 以患者首诊时间作为初始时间, 随访时间窗分别设置为首诊后 6 和 12 个月, 随访终止时间为首诊后 12 个月。本组患者于首诊时完成各项神经心理学量表测试, 并在随访时间窗前 1 周, 根据电话通知患者家属严格按照随访时间窗至认知门诊就诊。随访期间, 8 例患者均予相应对症口服药物治疗, 其中 3 例(例 1, 例 4, 例 5)予奥拉西坦 0.80 g/次(3 次/d)治疗 12 个月; 2 例(例 2, 例 3)以西洛他唑



**图1** 例3患者,男性,47岁。临床诊断为CADASIL。头部横断面FLAIR成像可见 1a 双侧颞极未见脑白质病变 1b 脑白质病变累及外囊(箭头所示) 1c 脑白质病变累及皮质下白质(箭头所示) 1d 病变呈斑块样融合(箭头所示) **图2** 例5患者,女性,62岁。临床诊断为CARASIL。头部横断面FLAIR成像 2a 双侧颞极、脑桥可见脑白质病变(箭头所示) 2b 脑白质病变累及外囊(箭头所示) 2c 脑白质病变累及皮质下白质和外囊(箭头所示) 2d 病变呈斑片样融合(箭头所示)

**Figure 1** Case 3, a 47-year-old male patient was diagnosed as CADASIL. Head axial FLAIR findings There was no white matter lesion in bilateral temporal poles (Panel 1a). White matter lesion involved the external capsule (arrow indicates, Panel 1b). White matter lesion involved the subcortical white matter (arrows indicate, Panel 1c). The lesion showed plaque-like fusion (arrows indicate, Panel 1d). **Figure 2** Case 5, a 62-year-old female patient was diagnosed as CARASIL. Head axial FLAIR findings White matter lesions were seen in bilateral temporal poles and pons (arrows indicate, Panel 2a). White matter lesions involved external capsule (arrows indicate, Panel 2b). White matter lesions involved subcortical white matter and outer capsule (arrows indicate, Panel 2c). The lesions showed patchy fusion (arrows indicate, Panel 2d).

50 mg/次(2次/d)治疗12个月;2例(例6,例7)予以胞磷胆碱0.20 g/次(3次/d)治疗3个月;1例(例8)采取奥拉西坦与美金刚联合治疗,奥拉西坦0.8 g/次(3次/d),美金刚以5 mg/d起始,7 d后改为10 mg/d维持剂量口服治疗12个月。所有测试项目均由经过规范化培训、操作熟练的神经内科医师完成,测试者间一致性良好。

## 结 果

### 一、影像学检查

本组患者首诊时均接受头部MRI检查,其中有2例(例2,例3)显示左侧侧脑室旁和延髓偏左DWI高信号,考虑为急性梗死灶;8例患者均可见脑白质异常改变(图1,2),表现为皮质下白质、脑干、颞极、外囊、基底节区等部位长T<sub>1</sub>、长T<sub>2</sub>信号,FLAIR成像高信号,其中例1、例2、例4和例5颞极白质病变明显,其余4例颞极均未见明显白质病变。本组例1、例2、例4、例5和例8患者脑白质病变Fazekas分级

为3级,其余3例为2级。

### 二、神经心理学评价

本组所有患者均按照随访要求,于随访时间窗内定期复诊,并于首诊时在认知门诊完成各项神经心理学量表测试。

1. 认知功能 8例患者首诊时均表现有不同程度的认知功能障碍,MMSE评分10~30分,以延迟回忆、视空间能力评分降低为主;MoCA评分7~25分,主要表现为视空间执行功能、语言功能、抽象能力和延迟回忆症状,而定向力、计算力、命名、注意力等认知功能评分降低不明显。与首诊时认知功能相比,6个月随访时6例患者(4例CADASIL、2例CARASIL)MMSE评分无变化,另2例CADASIL患者评分较首诊时下降1分;12个月时8例患者MMSE评分均下降1~2分。6个月随访时,2例CADASIL患者MoCA评分无变化,其余6例患者(4例CADASIL、2例CARASIL)MoCA评分较首诊时均下降1分;12个月随访时,8例患者MoCA评分均下降

**表 2** 8 例遗传性脑小血管病患者神经心理学评分

**Table 2.** Neuropsychological scores of 8 patients with hereditary cSVD

序号	认知功能障碍病史	时间	MMSE(评分)	MoCA(评分)	ADL(评分)	HAMD(评分)	HAMA(评分)	NPI(评分)
1	反应迟缓、近记忆力下降、性格改变(固执)、易激惹、刻板动作(擦水盆、关门)	首诊	25	14	21	6	3	3
		随访 6 个月	25	13	21	6	3	4
		随访 12 个月	23	11	24	6	3	10
2	近记忆力下降、与家人沟通理解能力下降、睡眠差	首诊	26	22	20	7	3	0
		随访 6 个月	25	22	20	7	3	2
		随访 12 个月	24	20	21	8	3	3
3	近记忆力下降、易激惹	首诊	24	20	20	2	2	0
		随访 6 个月	24	19	20	2	2	2
		随访 12 个月	22	18	23	3	2	2
4	近记忆力下降、反应迟缓、语言组织、理解能力差	首诊	17	14	24	2	2	1
		随访 6 个月	17	13	24	2	2	1
		随访 12 个月	15	12	24	2	3	2
5	短暂性言语提取障碍	首诊	30	25	20	1	3	0
		随访 6 个月	30	25	20	1	3	1
		随访 12 个月	29	24	20	2	3	1
6	近记忆力下降、易激惹	首诊	26	22	20	0	0	0
		随访 6 个月	25	21	20	1	2	1
		随访 12 个月	24	20	20	1	2	2
7	近记忆力下降	首诊	30	25	20	2	3	1
		随访 6 个月	30	24	20	2	3	1
		随访 12 个月	29	23	20	2	3	1
8	近记忆力下降、迷路、易激惹、不愿与人交流	首诊	10	7	23	3	4	22
		随访 6 个月	10	6	23	3	4	23
		随访 12 个月	9	5	24	3	4	36

MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; ADL, Activities of Daily Living, 日常生活活动力量表; HAMD, Hamilton Depression Rating Scale, 汉密尔顿抑郁量表; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale, 汉密尔顿焦虑量表; NPI, Neuropsychiatric Inventory, 神经精神科问卷

2~3 分(表 2)。

2. 日常生活活动能力与情绪状态 8 例患者中 3 例(例 1 和例 4 为 CADASIL、例 8 为 CARASIL)首诊时日常生活活动能力即呈不同程度下降, 6 个月后又与首诊时比较无明显变化; 12 个月随访时, 4 例患者(例 1~3 为 CADASIL、例 8 为 CARASIL)日常生活活动能力较 6 个月时下降, 1 例 CADASIL 患者(例 4)日常生活活动能力较 6 个月时无变化; 3 例患者(例 5、例 6 为 CADASIL, 例 7 为 CARASIL)从首诊到 12 个月随访结束时, 日常生活活动能力始终于正常状态。本组仅 1 例 CADASIL 患者(例 2)符合可能焦虑, 并伴有轻度抑郁; 本组 8 例患者无论随访 6 个月还是 12 个月时, 情绪状态评分与首诊时均无明显变化(表 2)。

3. 神经精神行为 本组有 4 例患者(例 1 和例 4

为 CADASIL, 例 7 和例 8 为 CARASIL)首诊时即已出现不同程度的神经精神行为障碍。其中, 例 1 表现为易激惹、激越和情感淡漠, 6 个月后其易激惹频度较首诊时增加, 情感淡漠程度及频度无变化; 12 个月后易激惹频度有所增加并出现抑郁和异常运动行为。例 4 患者首诊时神经精神行为异常表现为情感淡漠, 6 和 12 个月随访时其症状与首诊时无变化, 但出现易激惹表现。例 7 患者首诊时仅表现为易激惹, 随访期间症状无明显变化。例 8 患者首诊时表现为妄想、激越、脱抑制、易激惹、异常运动行为及睡眠障碍, 6 和 12 个月随访时出现情感淡漠, 而妄想、激越、脱抑制、睡眠障碍等症状无变化, 但易激惹、异常行为运动的严重程度明显增加。其余 4 例患者首诊时均无神经精神行为异常, 但 6 个月后又出现情绪淡漠、易激惹、情绪不稳等精神行为障

碍,而 12 个月时例 2 和例 3 则出现抑郁症状。

## 讨 论

CADASIL 和 CARASIL 均属于单基因遗传性脑小血管病,即疾病性状仅受一对等位基因控制,符合孟德尔遗传定律<sup>[12]</sup>。CADASIL 患者主要表现为反复发作的脑卒中,以腔隙性梗死或短暂性脑缺血(TIA)发作为主,以及有或无先兆偏头痛、进行性或阶梯样进展的认知功能障碍和精神情感障碍<sup>[13]</sup>。既往研究显示,脑卒中和认知功能障碍是 CADASIL 患者的最主要表现形式,分别占 82% 和 60%<sup>[14]</sup>;记忆力下降也是其较为常见症状之一<sup>[15]</sup>。认知功能障碍作为 CADASIL 的常见表现,目前颇受临床关注,但具体发病机制不十分明确,有研究认为,腔隙性梗死、脑微出血、脑室体积增加等可能与 CADASIL 患者的认知功能障碍相关<sup>[16]</sup>。认知功能障碍,尤其是执行功能和工作记忆损害可能早于短暂性脑缺血发作或脑卒中即隐匿存在,而情景记忆则可相对完整地保留至疾病晚期,最终进展至严重性皮质下痴呆<sup>[17]</sup>。

头部 MRI 对脑小血管病的颅内病变具有较高的敏感性,脑白质疏松、多发性皮质下腔隙性梗死、微出血、脑萎缩等为临床常见的影像学表现。CADASIL 患者脑白质病变多呈对称性分布,可见于皮质下白质、双侧侧脑室周围白质、颞极、丘脑、内囊、外囊和脑桥等部位,晚期可出现范围增大的斑片状融合,特征性改变表现为颞极和外囊的 T<sub>2</sub>WI 和 FLAIR 成像高信号<sup>[18]</sup>。本组 6 例 CADASIL 患者中有 4 例 T<sub>2</sub>-FLAIR 成像表现为颞极高信号,国外文献曾报道高加索人群颞极高信号出现率为 89%~95%,而国内文献报道的出现率仅为 46%<sup>[19]</sup>。CARASIL 无特征性影像学征象,本组 2 例 CARASIL 患者颞极均无脑白质病变,而皮质下白质则可见不同程度的脑白质病变。

近期的流行病学研究表明,脑白质病变与认知功能减退(尤其以注意力和执行功能减退为主者)、皮质萎缩、步态减慢有关,且与认知功能减退存在剂量-效应关系<sup>[20-21]</sup>。脑白质病变影响认知功能的机制不十分清楚,推测可能与脑白质中连接大脑认知域的神经通路受阻有关。神经网络有效性与认知功能评分、精神运动存在相关性,且与疾病严重程度相关<sup>[22]</sup>。本组 8 例患者均存在不同程度的认知功能减退,尤以例 5 脑白质病变程度最为严重,

Fazekas 分级达 3 级,而认知功能评分尚可,其认知功能减退与脑白质病变程度不匹配,不能忽视受教育程度(高中程度)对认知功能评价的影响。

本组 6 例 CADASIL 患者中 3 例因认知功能障碍而首诊,其中 1 例既往无脑卒中病史,仅因记忆力减退 6 月余而就诊。但在仔细询问病史的过程中,其中 5 例患者本人或其家属都表现为近记忆力下降。对 6 例患者首诊时进行的认知功能评价发现,均表现有不同程度的认知功能障碍,延迟回忆、视空间执行功能、抽象能力、语言功能、注意力和计算力等评分下降;MoCA 量表中用于评价视空间能力及执行功能的敏感性测验连线测验(TMT)、立方体模拟测验(Copy of the Cube Test)和画钟测验(CDT),TMT 评分均为 0 分,其中 4 例立方体模拟测验评分为 0 分、2 例 CDT 测验仅能勾勒钟表圆形轮廓、3 例 CDT 测验则仅能勾勒出钟表圆形轮廓和数字,表明这些患者的视空间能力和执行功能均已明显受损。延迟回忆评价,6 例患者评分为 0~3 分,提示其信息的短暂保持、刷新及转换功能受损,即其工作记忆受损,随访 6~12 个月后,6 例患者认知功能障碍均呈进展性恶化,MMSE 量表评价主要表现为注意力和计算力、回忆能力较首诊时下降,以及五边形不能复制,而 MoCA 量表评价则体现在立方体不能复制、钟表数字及指针不能勾勒,延迟回忆评分较首诊时降低。

既往文献报道,有 20%~30% 的 CADASIL 患者可出现神经精神行为障碍,此类患者最常见和最严重的症状是抑郁<sup>[23]</sup>。情感淡漠亦为常见症状之一,法国开展的一项大型 CADASIL 队列研究结果显示,高达 41% 的患者表现有情感淡漠,其结论认为可能与患者年龄、认知损害程度,以及其他神经精神症状(如抑郁)和皮质下白质损害程度有关;约 2% 的患者出现躁狂,有些患者在确诊为 CADASIL 之前常被误诊为双相情感障碍,表现为精神分裂症、偏执、妄想、攻击性、心境恶劣<sup>[17]</sup>;国内的一项研究表明,有 37.93% 的 CADASIL 患者病程中可出现情感障碍,早期主要表现为易激惹,随着病情的进展可逐渐出现冷漠或抑郁<sup>[7]</sup>。

本组 6 例 CADASIL 患者的 NPI 评分亚项分析显示,例 1 和例 4 患者首诊时即已存在神经精神行为障碍。其中,例 1 表现为易激惹、激越和情感淡漠,常因小事与家人争执且十分固执,6 个月后易激惹频度较前有所增加(增至 1 次/周),且时常情绪低

落,但其情感淡漠程度及频度无变化;随访至 12 个月时,易激惹频率更为频繁(4~5 次/周)、性格更加固执,并出现行为异常,情感淡漠频度以及程度较前无变化。例 4 患者首诊时主要表现为情感淡漠,6 个月后与首诊比较症状无变化;12 个月时情感淡漠较前无变化,但出现易激惹表现。其余 4 例患者虽然首诊时无明显神经精神行为症状,但 6 个月均表现有不同程度的精神行为障碍,诸如情绪淡漠、易激惹、情绪不稳定;而 12 个月后,其中 2 例出现抑郁症状。由此可见,易激惹、情感淡漠、抑郁可能为 CADASIL 患者情感障碍逐步发展的趋势。

CARASIL 临床鲜见,症状包括腔隙性梗死、进行性认知功能障碍、秃顶、腰背痛、步态不稳等<sup>[24]</sup>。其认知功能障碍呈进行性加重,主要表现为执行功能、定向力(时间、地点)、近记忆力受损,可伴有情感失控或性格改变,其认知功能障碍比 CADASIL 出现的早,有些患者一发病或疾病早期即出现人格改变如易激惹或情感依赖,但较少表现出抑郁。本组 2 例 CARASIL 患者,其中女性(例 7)病例以头晕就诊,既往有反复腔隙性梗死病史,而认知功能仅轻度减退,主要表现为视空间能力与执行功能下降;虽自觉近记忆力下降,但延迟回忆评分为 5 分;神经精神行为评价,仅呈现易激惹,易因小事而急躁,首诊后 6 至 12 个月其认知及精神行为功能无明显变化。另 1 例男性患者(例 8)以记忆力下降和性格改变就诊,既往有 1 次腔隙性梗死病史,但就诊前 1 年即已出现记忆力下降且就诊前 3 个月症状呈进行性加重,以至两次出现在家附近散步而无法找到回家的路,病程中伴随脾气暴躁、异常固执等精神行为异常,例如说粗话、早醒、反复冲马桶,并认为家人让他吃药欲对他不利,拒绝与家人交流等;认知功能评分提示其视空间能力与执行功能、命名、语言功能、抽象、延迟回忆及定向力等亚项功能明显下降,首诊后 6~12 个月随访期间症状无明显变化;神经精神行为随访期间(6~12 个月)出现情感淡漠,但妄想、激越、脱抑制、睡眠障碍与首诊时比较无明显变化,而易激惹、异常行为运动程度则更为严重。

本研究对 8 例遗传性脑小血管病患者认知功能及精神行为特点进行分析,结果提示,CADASIL 和 CARASIL 患者认知功能障碍既有相似之处亦存在差异。二者均表现有不同程度的认知功能障碍和神经精神行为障碍,其中,CADASIL 患者以近记忆力下降明显,多伴有易激惹、情感淡漠、抑郁等精神

行为症状;CARASIL 患者则以执行功能受损更显著,一经发病或疾病早期即可出现人格改变,例如易激惹或情感依赖,并呈进行性加重,较少出现抑郁。上述异同点为二者的早期诊断与鉴别诊断提供了参考依据,有助于早期进行针对性干预,以延缓疾病进展,从而减轻家庭及社会负担。

本研究缺少影像学随访资料,存在一定局限性;同时由于样本量较小无法设置对照组,故不能进行统计学分析。本文仅报告了 CARASIL 和 CADASIL 患者的认知功能特点,下一步将扩大样本量、设置对照组、增加长期影像学随访,以更好地阐明 CADASIL 和 CARASIL 与获得性脑小血管病或阿尔茨海默病等神经变性病认知功能的鉴别特点,以及影像学改变与认知功能变化之间的关系。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Biesbroek JM, Weaver NA, Biessels GJ. Lesion location and cognitive impact of cerebral small vessel disease[J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131:715-728.
- [2] Rincon F, Wright CB. Current pathophysiological concepts in cerebral small vessel disease[J]. Front Aging Neurosci, 2014, 6: 24.
- [3] Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O. Hereditary cerebral small-vessel disease[J]. Nihon Rinsho, 2013, 71:545-554.
- [4] Søndergaard CB, Nielsen JE, Hansen CK, Christensen H. Hereditary cerebral small vessel disease and stroke[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 155:45-57.
- [5] Moreton FC, Razvi SS, Davidson R, Muir KW. Changing clinical patterns and increasing prevalence in CADASIL[J]. Acta Neurol Scand, 2014, 130:197-203.
- [6] Wang W, Ren ZX, Shi YY, Pang M, Ma LM, Yang MM, Li XD, Zhang JW. Analysis of clinical and imaging characteristics in cerebral autonomic dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy[J]. Zu Zhong Yu Shen Jing Ji Bing, 2018, 25:168-172. [王婉, 任志霞, 时英英, 庞咪, 马丽敏, 杨苗苗, 李晓东, 张杰文. 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临床和影像学特征分析[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25:168-172.]
- [7] Ren ZX, Shi YY, Chen ZZ, Xia MR, Wang W, Liu JR, Liu HQ, Chen S, Zhou Y, Huang Y, Xiang L, Zhang JW. Analysis of clinical, imaging and NOTCH3 genetic mutations of 37 cases of cerebral autosomal dominant arteriopathy with the subcortical infarct and leukoencephalopathy from 19 pedigrees[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2017, 50:613-618. [任志霞, 时英英, 陈祖芝, 夏明荣, 王婉, 刘俊然, 刘慧勤, 陈帅, 周瑶, 黄月, 向莉, 张杰文. 来自 19 个家系 37 例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临床影像及 NOTCH3 基因突变特征分析[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50: 613-618.]
- [8] Zhu S, Nahas SJ. CADASIL: imaging characteristics and clinical correlation[J]. Curr Pain Headache Rep, 2016, 20:57.
- [9] Yuan Y. Diagnosis and differential diagnosis of CADASIL[J]. Zhongguo Shen Jing Ji Bing Shen Ji Bing Za Zhi, 2007, 33:641-643. [袁云. CADASIL 的诊断与鉴别诊断[J]. 中国神经精神疾

- 病杂志, 2007, 33:641-643.]
- [10] He ZY. Attention should be paid to the clinical and genetic diagnosis of autosomal recessive cerebral arteriopathy with subcortical infarction and leukoencephalopathy [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2013, 46:217-219.[何志义. 应重视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的临床及基因诊断[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46:217-219.]
- [11] Grueter BE, Schulz UG. Age - related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review [J]. Postgrad Med J, 2012, 88: 79-87.
- [12] Choi JC. Genetics of cerebral small vessel disease [J]. J Stroke, 2015, 17:7-16.
- [13] Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, Dichgans M, Dotti MT, Düring M, Jouvent E, Korczyn AD, Lesnik - Oberstein SA, Malandrini A, Markus HS, Pantoni L, Penco S, Rufa A, Sinanovic O, Stojanov D, Federico A. 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 Med, 2017, 15:41.
- [14] Sun YM, Wu ZY. Symptom, neuroimaging and Notch3 mutations of CADASIL and present study in China [J]. Zhongguo Zu Zhong Za Zhi, 2012, 7:136-140.[孙一恣, 吴志英. CADASIL 患者的临床、影像和 Notch3 基因突变特点及我国研究现状 [J]. 中国卒中杂志, 2012, 7:136-140.]
- [15] Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cécillion M, Maréchal E, Maciazek J, Vayssière C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier - Lasserre E. Notch3 mutations in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), a mendelian condition causing stroke and vascular dementia [J]. Ann NY Acad Sci, 1997, 826:213-217.
- [16] Tachiyama K, Shiga Y, Shimoe Y, Mizuta I, Mizuno T, Kuriyama M. CADASIL with cysteine - sparing NOTCH3 mutation manifesting as dissociated progression between cognitive impairment and brain image findings in 3 years: a case report [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2018, 58:235-240.
- [17] Tikka S, Baumann M, Siitonen M, Pasanen P, Pöyhönen M, Myllykangas L, Viitanen M, Fukutake T, Cognat E, Joutel A, Kalimo H. CADASIL and CARASIL [J]. Brain Pathol, 2015, 24: 525-544.
- [18] Yamamoto Y, Ihara M, Tham C, Low RW, Slade JY, Moss T, Oakley AE, Polvikoski T, Kalara RN. Neuropathological correlates of temporal pole white matter hyperintensities in CADASIL [J]. Stroke, 2009, 40:2004-2011.
- [19] Wang Z, Yuan Y, Zhang W, Lv H, Hong DJ, Chen B, Liu Y, Luan XH, Xie S, Wu S. NOTCH3 mutations and clinical features in 33 mainland Chinese families with CADASIL [J]. J Neurol Neurosurgery Psychiatry, 2011, 82:534-539.
- [20] Tuladhar AM, Reid AT, Shumskaya E, de Laat KF, van Norden AG, van Dijk EJ, Norris DG, de Leeuw FE. Relationship between white matter hyperintensities, cortical thickness, and cognition [J]. Stroke, 2015, 46:425-432.
- [21] Moon SY, de Souto Barreto P, Chupin M, Mangin JF, Bouyahia A, Fillon L, Andrieu S, Vellas B; MAPT/DSA Group. Associations between white matter hyperintensities and cognitive decline over three years in non-dementia older adults with memory complaints [J]. J Neurolo Sci, 2017, 379:266-270.
- [22] Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update [J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11:157-165.
- [23] Park S, Park B, Koh MK, Joo YH. Case report: bipolar disorder as the first manifestation of CADASIL [J]. BMC Psychiatry, 2014, 14:175.
- [24] Ibrahim M, Nozaki H, Lee A, Onodera O, Reichwein R, Wicklund M, El - Ghanem M. A CARASIL patient from Americas with novel mutation and atypical features: case presentation and literature review [J]. Cerebrovasc Dis, 2017, 44:135-140.

(收稿日期:2019-07-17)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(二)

接触蛋白相关蛋白-2

contactin-associated protein 2(CASPR2)

ATP 结合盒转运子 B1

ATP binding cassette subfamily B member 1(ABCB1)

进行性核上性麻痹 progressive supranuclear palsy(PSP)

颈总动脉 common carotid artery(CCA)

局灶性皮质发育不良 focal cortical dysplasia(FCD)

巨细胞病毒 cytomegalovirus(CMV)

聚合酶链反应 polymerase chain reaction(PCR)

聚偏二氟乙烯 polyvinylidene fluoride(PVDF)

快速血浆反应素试验 rapid plasma reagin(RPR)

扩大的血管周围间隙 enlarged perivascular space(EPVS)

[扩大的 Virchow-Robin 间隙 dilated Virchow-Robin space (dVRS)]

扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)

辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase(HRP)

临床痴呆评价量表 Clinical Dementia Rating Scale(CDR)

磷脂酰肌醇 3-激酶 phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)

硫代巴比妥酸 thiobarbituric acid(TBA)

颅脑创伤 traumatic brain injury(TBI)

路易小体 Lewy body(LB)

慢波睡眠 slow wave sleep(SWS)

慢波睡眠期持续棘慢复合波发放

continuous spike-waves during slow-sleep(CSWS)

慢波睡眠期癫痫性电持续状态

electrical status epilepticus during slow-wave sleep(ESES)

慢性脑低灌注 chronic cerebral hypoperfusion(CCH)

梅毒螺旋体 Treponema pallidum(TP)

梅毒螺旋体血凝试验

Treponema pallidum hemagglutination(TPHA)