

## · 临床病理(例)讨论 ·

## 突发视物模糊 5 月余

冯亦鸣 李美姿 韩菲 倪俊 赵久良 彭斌 崔丽英

【关键词】 CADASIL; 基因; 突变; 系谱; 病例报告

【Key words】 CADASIL; Genes; Mutation; Pedigree; Case reports

## Sudden occurrence of blurred vision for 5 months

FENG Yi-ming<sup>1</sup>, LI Mei-zi<sup>1</sup>, HAN Fei<sup>1</sup>, NI Jun<sup>1</sup>, ZHAO Jiu-liang<sup>2</sup>, PENG Bin<sup>1</sup>, CUI Li-ying<sup>1,3</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China<sup>3</sup>Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding authors: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@sina.com); PENG Bin (Email: pengbin3@hotmail.com)

This study was supported by the Education and Teaching Quality Innovation Project of Peking Union Medical College in 2016 (No. 2016zlgc0118).

Conflicts of interest: none declared

患者 女性, 42 岁。因突发视物模糊 5 月余, 于 2019 年 1 月 24 日入院。患者 5 个月前(2018 年 8 月 13 日)无诱因突发视物模糊、扭曲, 伴嗜睡, 否认视野缺损、头痛、恶心呕吐, 亦无头晕、复视、肢体无力麻木、言语不利等; 否认病程中有皮疹、关节肿痛、口干、口腔及外阴溃疡等免疫性疾病表现。2018 年 8 月 14 日因突发视物模糊伴嗜睡于当地医院就诊, 眼底镜检查未见异常; 头部 MRI 可见右侧丘脑、胼胝体、枕叶等部位多发急性梗死灶(图 1a), 侧脑室旁及皮质下多发白质高信号(图 1b); CTA 提示右侧大脑后动脉 P2 段局部管腔显影不良, 考虑重度狭窄或闭塞可能(图 1c); 实验室检查血清抗心磷脂抗体(ACA)IgG、IgM 阳性, 抗核抗体(ANA)1 : 100(<1 : 40)。当时考虑为“急性脑梗死和抗磷脂综合征”, 遂采取抗凝、免疫调节、调脂治疗, 予华法林 3 mg/d、羟氯喹 0.20 g/次(2 次/d)和阿托伐他汀 10 mg/晚口服。经治疗后视物模糊逐渐好转, 为进一步筛查病因至我院就诊。病程中精神、睡眠、食欲尚可, 大小便正常, 体重无明显变化。

既往史、个人史及家族史 患者 2015 年体检时头部 MRI 显示双侧大脑半球皮质下、侧脑室旁深部白质多发异常高信号, 考虑为“脱髓鞘病变”, 未予治疗。近 2 年来自觉近

记忆减退, 反复出现反应迟钝、“丢三落四”、不记得吃饭和聊天内容, 但症状较轻, 不影响日常生活和工作。2006 年妊娠期间发现血糖水平升高, 因无明显症状, 未予治疗, 仅定期行血糖检查, 2 年前因口服葡萄糖耐量试验(OGTT)阳性被确诊为 2 型糖尿病, 目前仍服用二甲双胍 0.50 g/次(2 次/d), 血糖水平控制尚可; 自 2006 年起因“高脂血症”服用贝特类调脂药(具体方案不详), 目前服用阿托伐他汀 10 mg/晚。患者孕 2 产 1, 2004 年孕 3 月胚胎停育, 2006 年经剖宫产产下一健康男婴; 其父 48 岁发生“缺血性卒中伴认知功能障碍”, 于 60 岁时死亡; 其姊 42 岁发生缺血性卒中, 既往头部 MRI 提示白质病变(图 2)。

入院后体格检查 体温 36.5 °C, 脉搏 78 次/min, 呼吸 19 次/min, 血压 96/57 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa), 脉搏血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)0.99(0.94 ~ 1.00)。全身皮肤无皮疹, 皮肤无干燥脱屑现象, 划痕试验正常, 皮温正常, 口腔黏膜无溃疡, 无脱发, 关节无肿胀和压痛, 心、肺、腹部检查无异常。神经系统检查: 神志清楚, 语言流利, 简易智能状态检查量表(MMSE)评分 29 分、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分为 24 分; 脑神经检查无明显异常; 四肢肌力 5 级, 肌张力正常, 四肢腱反射可对称引出, 双侧病理征阴性, 髌阵挛、踝阵挛未引出; 深浅感觉对称存在; 双手指鼻试验、跟-膝-胫试验稳准, Romberg 征阴性, 步态正常; 脑膜刺激征阴性。

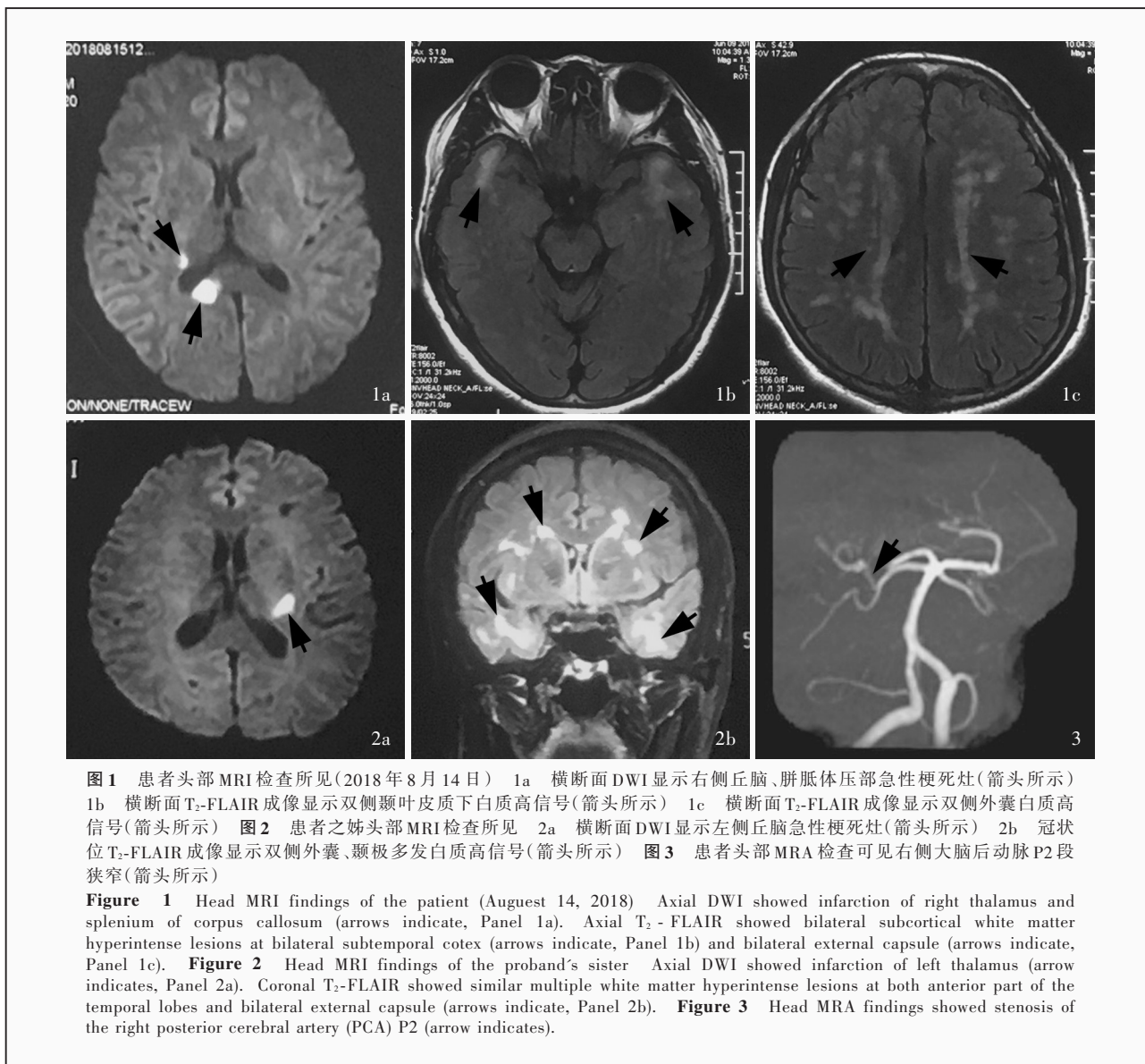
各项辅助检查 实验室检查: 血红蛋白 102 g/L(110 ~ 150 g/L), 血清铁 3.40 μmol/L(11.64 ~ 31.33 μmol/L)、铁饱和度 0.047(0.25 ~ 0.50)、转铁蛋白饱和度 0.044(0.25 ~ 0.50)、铁蛋白 6 μg/L(24 ~ 336 μg/L), 考虑缺铁性贫血; 凝血功能国际标准化比值(INR)1.94(0.86 ~ 1.14), 服用华法林 3 mg/d; 肾功能、血清同型半胱氨酸(Hcy)于正常参考值范围。自身

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.12.016

基金项目: 北京协和医学院 2016 年度教育教学改革立项项目(项目编号: 2016zlgc0118)

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科(冯亦鸣、李美姿、韩菲、倪俊、彭斌、崔丽英), 风湿免疫科(赵久良); 100730 北京, 中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通讯作者: 崔丽英, Email: pumchcuily@sina.com; 彭斌, Email: pengbin3@hotmail.com



**图1** 患者头部MRI检查所见(2018年8月14日) 1a 横断面DWI显示右侧丘脑、胼胝体压部急性梗死灶(箭头所示) 1b 横断面T<sub>2</sub>-FLAIR成像显示双侧颞叶皮质下白质高信号(箭头所示) 1c 横断面T<sub>2</sub>-FLAIR成像显示双侧外囊白质高信号(箭头所示) **图2** 患者之姊头部MRI检查所见 2a 横断面DWI显示左侧丘脑急性梗死灶(箭头所示) 2b 冠状位T<sub>2</sub>-FLAIR成像显示双侧外囊、颞极多发白质高信号(箭头所示) **图3** 患者头部MRA检查可见右侧大脑后动脉P2段狭窄(箭头所示)

**Figure 1** Head MRI findings of the patient (August 14, 2018) Axial DWI showed infarction of right thalamus and splenium of corpus callosum (arrows indicate, Panel 1a). Axial T<sub>2</sub>-FLAIR showed bilateral subcortical white matter hyperintense lesions at bilateral subtemporal cortex (arrows indicate, Panel 1b) and bilateral external capsule (arrows indicate, Panel 1c). **Figure 2** Head MRI findings of the proband's sister Axial DWI showed infarction of left thalamus (arrow indicates, Panel 2a). Coronal T<sub>2</sub>-FLAIR showed similar multiple white matter hyperintense lesions at both anterior part of the temporal lobes and bilateral external capsule (arrows indicate, Panel 2b). **Figure 3** Head MRA findings showed stenosis of the right posterior cerebral artery (PCA) P2 (arrow indicates).

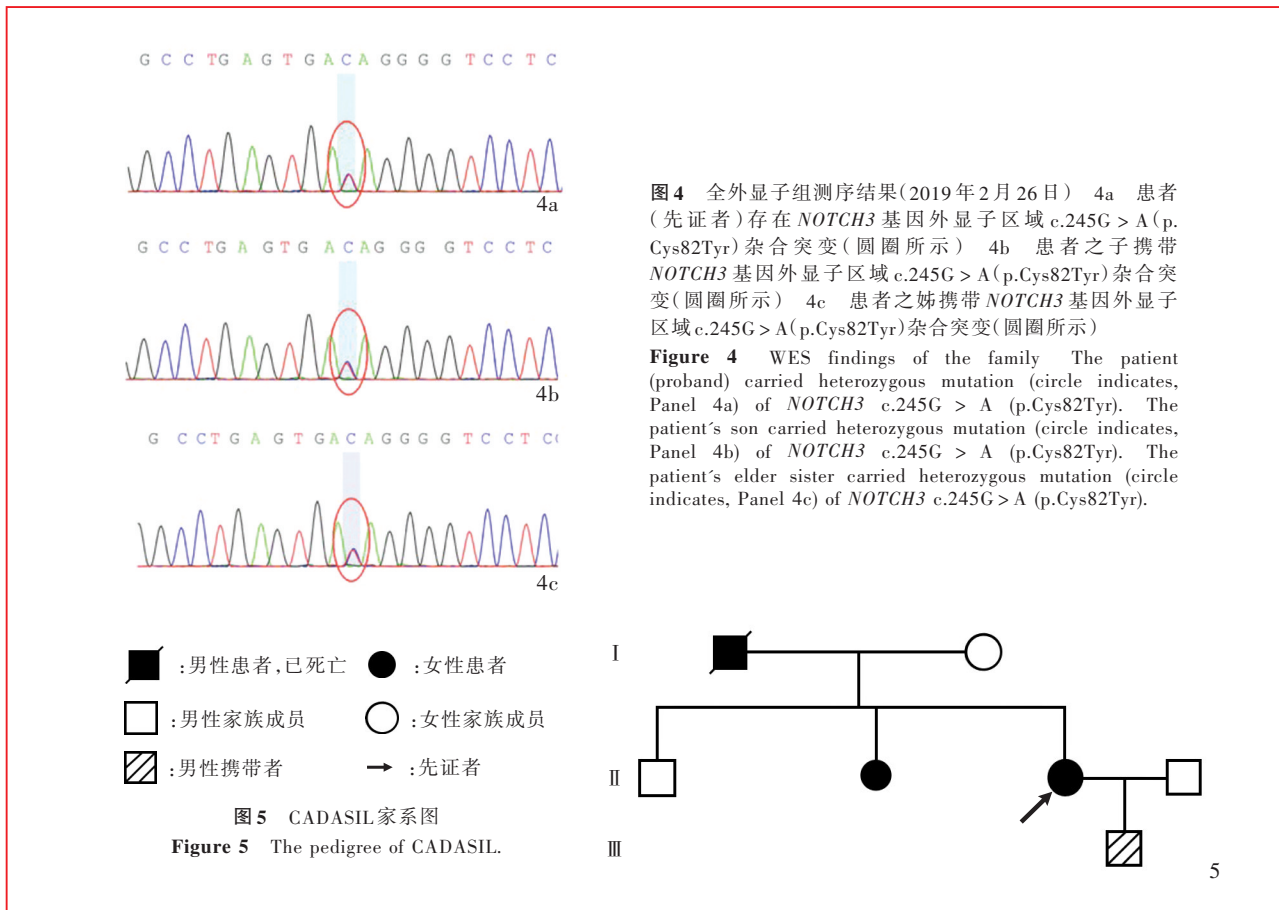
免疫性抗体谱及炎症反应指标检测,抗心磷脂抗体、抗β<sub>2</sub>-糖蛋白1(β<sub>2</sub>-GPI)抗体阴性,狼疮抗凝物(LA)正常;抗核抗体及抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、抗C1q抗体、Coomb's试验阴性;红细胞沉降率(ESR)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)等正常。易栓症筛查,活化蛋白C抵抗(APCR)3.10(>2.10)、抗凝血酶(AT)126%(83%~128%)、蛋白S 20%(76%~135%)、蛋白C 33%(70%~140%,考虑与服用华法林有关)。腰椎穿刺脑脊液检查:常规、生化、细胞学、病原学、寡克隆区带均无异常。影像学检查:头部MRI联合磁敏感加权成像(SWI)显示双侧颞额顶枕叶、半卵圆中心、侧脑室旁、基底节区多发缺血性改变;MRA可见右侧大脑后动脉P2段狭窄(图3);颈动脉彩色多普勒超声、心脏超声检查均未见明显异常。

**诊断及治疗经过** 综合患者临床表现、实验室检查结果、影像学特点和阳性家族史,临床拟诊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)。由于

患者入院后血清抗心磷脂抗体检测呈阴性反应,抗磷脂综合征诊断依据不足,遂停用华法林及羟氯喹,期间监测凝血功能亦未见明显异常;治疗方案调整为脑卒中二级预防方案,予以阿司匹林 100 mg/d联合阿托伐他汀 10 mg/晚口服。共住院7天,病情稳定,无新发不适,在患者及其家属的要求下,出院等待基因检测结果。基因检测:经征得患者、其子及其姊的同意,分别采集三者外周静脉血各5 ml行基因检测,全外显子组测序(WES)结果显示,患者呈NOTCH3基因外显子区域c.245G>A(p.Cys82Tyr)杂合突变(图4a),并经Sanger测序验证,其子及其姊均携带相同的杂合突变位点(图4b,4c)。根据基因检测结果,该患者最终确诊为CADASIL,该家系证实为CADASIL家系(图5)。

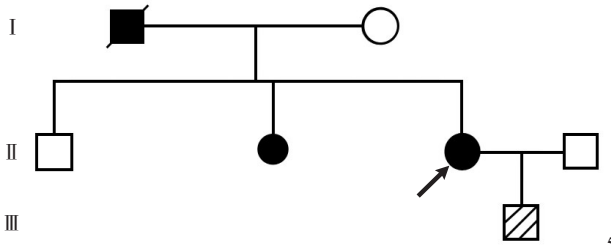
**临床讨论**

神经内科主治医师 (1)定位诊断:该例患者以突发视物



■ : 男性患者, 已死亡    ● : 女性患者  
 □ : 男性家庭成员    ○ : 女性家庭成员  
 ▨ : 男性携带者    → : 先证者

**图 5** CADASIL 家系图  
**Figure 5** The pedigree of CADASIL.



模糊发病,发病时症状体征难以追溯,结合影像学所见,病灶应定位于枕叶、胼胝体等视交叉后的视放射纤维;认知功能减退,考虑与皮质下白质联系纤维受损有关;其影像学病灶范围较临床症状更为广泛。(2)定性诊断:结合临床及影像学特点,定性诊断首先考虑脑小血管病(cSVD)。脑小血管病影像学主要表现为脑白质高信号(WMH)、腔隙性梗死(LACI)、脑微出血(CMBs)和扩大的血管周围间隙[EPVS,亦称扩大的Virchow-Robin间隙(dVRS)]。该例患者临床表现为缺血性卒中,影像学检查可见双侧侧脑室旁、皮质下白质融合成片的白质高信号,故应考虑脑小血管病;同时需注意与高血压及年龄相关性或遗传相关性脑小血管病相鉴别。患者为中青年女性,既往无高血压病史,故暂不考虑高血压及年龄相关性脑小血管病。至于遗传相关性脑小血管病,患者具有阳性家族史,其父及其姊均于40岁左右发生急性缺血性卒中,应首先考虑遗传性脑小血管病的诊断,尤其是CADASIL。该病是由染色体19q12位点*NOTCH3*基因突变所诱发的常染色体显性遗传性疾病,经典临床病程以20岁左右出现偏头痛为特点,40岁左右发生卒中事件;随着疾病进展,后期可出现典型的脑小血管病相关影像学改变,以及明显的认知功能减退、精神症状、情绪障碍、步态异常等症状与体征;CADASIL脑白质高信号的分布范围以双侧颞极、外囊、胼胝体受累为特征;明确诊断依靠基因检测,或皮肤组织活检可见嗜银颗粒。该例患者影像学提示脑深部及皮质

下白质高信号,其中双侧颞极、外囊白质受累明显,并有缺血性卒中阳性家族史,此为支持点,可进一步完善基因检测以明确诊断,必要时行皮肤组织活检术。但CADASIL大多为单纯性脑小血管病,影像学多表现为腔隙性梗死,而该患者6个月前的缺血性卒中事件考虑为右侧大脑后动脉支配区域的多发性梗死,机制为动脉-动脉栓塞,与CADASIL的典型临床表现不相符,不能排除同时合并大动脉粥样硬化性病变的可能。其次,考虑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),该病为*HTRA1*基因突变所致的常染色体隐性遗传性疾病,可累及小动脉内皮及平滑肌而导致其功能异常,亦可使骨骼受累,临床可出现椎体畸形、椎间盘变性、骨质增生,以及下腰痛、早发脱发等症状,该例患者的临床表现均不支持CARASIL的诊断。另外,Fabry病也是一种X连锁遗传性溶酶体蓄积性疾病,表现为脑白质病变、反复后循环卒中,合并皮肤、肾脏及周围神经病变,该例患者无肾脏、周围神经及皮肤受累表现,暂不支持Fabry病诊断。最后,可考虑脑淀粉样血管病(CAA),这是一类以临床和亚临床出血为突出表现的脑小血管病,影像学检查可见反复脑叶出血,SWI则呈现以皮质、近皮质为主的微出血灶,同时可合并其他缺血性影像学标志物阳性反应;上述情况与该例患者的临床表现及影像学所见均不相符,因此诊断不成立。(3)鉴别诊断:青年脑卒中的病因仍需注意与继发于自身免疫性疾病、易栓症的高凝状态或心源性栓塞等疾病相鉴



别,该例患者目前诊断上述疾病的依据不足,建议行自身抗体谱、抗磷脂抗体、易栓症筛查、超声心动图等项检查,以排除诊断。

**风湿免疫科主治医师** 患者以脑卒中发病,既往有不良孕产史,外院诊断“抗磷脂综合征”予以抗凝及羟氯喹治疗。回顾其诊断与治疗经过,发病之初即出现血清抗心磷脂抗体阳性,不过凡处于血栓或血管事件急性期的患者,大都表现为该抗体阳性,缺乏特异性;之后反复检测抗磷脂抗体谱均于正常值范围。根据 Sapporo 分类标准<sup>[1]</sup>,至少需要满足与血管血栓形成或不良妊娠结局相关的 1 项临床标准,且至少在相距 12 周的 2 次或多次检测中 1 种或多种抗磷脂抗体呈阳性反应方可做出诊断,而该例患者目前尚未取得上述证据,抗磷脂综合征的诊断依据不足。此外,有些系统性结缔组织病也可继发抗磷脂综合征如系统性红斑狼疮(SLE),影像学检查同样可见脑白质高信号征象,但该例患者病程中并无自身免疫性疾病的相关表现,抗心磷脂抗体呈阴性,且脑白质病变非系统性红斑狼疮的典型病变,不支持诊断。建议再次复查自身抗体谱,调整治疗方案。

**神经科教授** 患者为中青年女性,急性病程,临床以突发性视物模糊、扭曲发病,治疗后症状逐渐缓解。既往患有高脂血症、糖尿病,以及孕早期停胎流产史。家族史方面,其父有脑卒中病史且在病程后期出现认知功能障碍,其姊于 42 岁时发生缺血性卒中,影像学提示脑白质病变。患者入院后体格检查神志清楚、语言流利、高级智能基本正常,结合其入院时认知功能评估及文化程度,考虑认知功能轻度减退(主要为记忆力、视空间能力)。辅助检查方面,回顾患者既往影像学资料,2015 年头部 MRI 检查显示双侧侧室旁及皮质下白质多发异常信号,此后复查白质病变范围扩大,呈融合趋势,双侧颞极和外囊受累。此次病情复发影像学提示右侧大脑后动脉供血区多发梗死灶,综合上述表现,可考虑遗传性脑小血管病的诊断,病因诊断应首先考虑 CADASIL。该例患者既有典型的脑小血管病的影像学表现又存在阳性家族史,支持诊断,但其本次发病为大脑后动脉供血区多发梗死所致,可能与动脉-动脉栓塞机制有关,并非典型的脑小血管相关腔隙性梗死的表现,需进一步行基因检测以明确诊断。关于青年脑卒中的相关病因,应与以下疾病相鉴别。(1)抗磷脂抗体综合征:是一种自身免疫性疾病,表现为持续存在的抗磷脂抗体和动脉、静脉或小血管血栓栓塞事件和(或)病理性妊娠。患者发病初期血清抗心磷脂抗体 IgG、IgM 呈阳性反应,抗核抗体滴度高达 1:100;外院考虑为抗磷脂抗体综合征,采取羟氯喹和华法林治疗,症状有所缓解,目前无遗留症状。但该例患者无其他自身免疫性疾病的特异性表现,入院后抗磷脂抗体检测呈阴性反应,故抗磷脂抗体综合征的诊断存疑。(2)多发性硬化:可表现为脑白质异常信号,但典型的多发性硬化病灶为侧室旁白质的圆形、卵圆形异常信号,与该例患者的影像学表现不符,且无法解释患者出现的缺血性卒中事件。(3)心源性栓塞:心脏来源的

栓子脱落,可同时存在双侧大脑半球、前后循环受累的脑梗死,但该例患者既往无房颤、心脏瓣膜病、心内膜炎病史,病程中无发热,心脏听诊未闻及杂音,血清心肌酶谱检测无异常,超声心动图未见附壁血栓、心房黏液瘤,不支持心源性栓塞的诊断。治疗及预后方面,暂维持目前的治疗方案,待完善系统性评估后再调整药物治疗方案。

## 讨 论

CADASIL 的概念最早在 1977 年被提出,认为是一种“遗传性非动脉硬化性、非淀粉样变的脑血管病”<sup>[2]</sup>,随着遗传学诊断技术的不断完善,现已明确该病是一种由 *NOTCH3* 基因突变引起的脑小血管病,也是引起血管性痴呆(VaD)和缺血性卒中最为常见单基因遗传病<sup>[3]</sup>。临床主要表现为先兆性偏头痛、缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)、认知功能障碍,以及神经精神症状;典型的影像学表现可因发病年龄的不同而具有一定的异质性,其中以皮质下白质高信号(常累及颞极和外囊)、腔隙性梗死和脑微出血为主要征象。

CADASIL 在世界范围内均有文献报道,以欧洲为主;致病性 *NOTCH3* 基因突变携带率为 2~5/10 万,在不同人群中略有差异<sup>[4]</sup>。位于第 19 号染色体的 *NOTCH3* 基因突变是 CADASIL 发病的主要遗传学机制,现已报道逾 170 个位点;这些突变大多位于其表皮生长因子(EGF)重复区,分布在外显子 3、4 区域内,通过影响半胱氨酸残基数量,导致错误的蛋白质折叠,从而改变正常蛋白质的相互作用过程<sup>[5]</sup>。此外,还有一些不涉及半胱氨酸改变的基因突变,其机制和特点尚未确定<sup>[6]</sup>。目前广泛接受的病理生理学机制是:*NOTCH3* 基因突变导致其跨膜蛋白胞外段与嗜铁颗粒共同沉积于血管平滑肌和周细胞的胞质膜上,造成脑小血管狭窄甚至闭塞<sup>[7]</sup>,这种改变主要发生于脑小血管,但也可见于其他器官。

根据不同发病时间,CADASIL 患者可以表现出不同的典型症状,症状性 CADASIL 患者通常为成人,青少年发病者较为少见,症状可包括以下一种或数种:缺血性卒中、认知功能障碍、伴有先兆性偏头痛和精神障碍。约有半数以上的患者会出现偏头痛症状,平均发病年龄约为 30 岁,且以青年患者好发,女性发生率明显高于男性<sup>[8]</sup>。约有 85% 的症状性患者会出现反复的缺血性卒中或短暂性脑缺血发作<sup>[9]</sup>,前者常表现为腔隙综合征,而且反复发作与病程晚期出现的运动和认知功能障碍、残疾相关。在大多数病例中,引起缺血性卒中的病因机制均为脑小动脉闭塞所导致的腔隙性梗死;但是大动脉供血区梗死也有报道,一项对 13 例患者影像学资料的回顾性研究显示,其中有 5 例存在大动脉狭窄(大脑中动脉 3 例、椎动脉 1 例、颈内动脉 1 例),由于对有无大动脉受累患者危险因素的分析缺乏显著性,目前对大、小动脉同时受累的机制尚未阐明<sup>[10]</sup>。近年来,已有多项亚洲医疗中心的回顾性研究报道了 CADASIL 患者中存在大动脉供血区梗死或合并大动脉狭窄的病例<sup>[10-14]</sup>,一方面,研究者认为可能存

在地区及人种差异;另一方面,MRA在东亚范围内的广泛使用也可能增加了大动脉狭窄的检出率。认知功能障碍为CADASIL的另一临床特点,发病早期主要表现为执行功能受损,随着年龄的增长,部分患者最终进展至痴呆。

头部MRI是最为有效的检查手段,典型的CADASIL影像学表现为年龄相关的T<sub>2</sub>WI双侧对称性脑白质高信号及腔隙性梗死;DWI则可见呈急性或亚急性改变的梗死灶;脑白质病变主要累及颞极、外囊和额上回<sup>[15]</sup>。此外,脑微出血在CADASIL患者中也相对常见,其并非CADASIL的特征性影像学改变,但是新发缺血性卒中的重要危险因素<sup>[16]</sup>,对CADASIL患者的预后判断具有一定提示意义。

目前CADASIL的诊断仍建立在基因诊断和病理学检查基础上,尚无临床诊断标准。一项纳入128例腔隙性梗死或短暂性脑缺血发作患者的临床研究表明,脑卒中家族史和痴呆、外囊病变是与CADASIL诊断显著相关的临床特征<sup>[17]</sup>。因此,如果患者具有典型的临床表现如反复发作的缺血性卒中、伴先兆性偏头痛,以及影像学表现,应仔细询问其是否存在缺血性卒中或痴呆的阳性家族史,如果以上3点均具备,则高度怀疑CADASIL。

针对CADASIL患者的病情暂无特异性治疗,重点在于改善临床症状。如果患者出现短暂性脑缺血发作或急性缺血性卒中,一般可遵循缺血性卒中的治疗原则进行处理;至于是否建议患者采取控制血压、降低血脂、抗血小板、戒烟、运动等缺血性卒中的二级预防措施,目前尚无明确的证据支持这些措施对CADASIL有效。而对于偏头痛,可以应用非甾体抗炎药(NSAID)进行对症镇痛治疗;而无症状的家族成员,可以进行遗传咨询。

结合本文病例的病史、体格检查、辅助检查及基因检测结果,可以确诊为CADASIL,并明确该家系为CADASIL家系。回顾患者病史及诊治过程,由于存在血栓形成及血清抗心磷脂抗体短暂性升高被误诊为抗磷脂抗体综合征,分析其误诊原因有以下三方面:第一,非神经内科医师对CADASIL缺乏认识,未能识别患者的典型影像学表现和仔细追问家族史,造成误诊。第二,血清抗心磷脂抗体水平升高常见于自身免疫性疾病,也可在伴有感染、恶性肿瘤的情况下出现,同时在缺血性卒中患者的急性期中也不少见<sup>[18]</sup>,因此该例患者在病程初期外院实验室检测血清抗心磷脂抗体水平升高,不能排除与缺血性卒中急性期有关。再者,目前广泛采用的抗心磷脂抗体检测方法为酶联免疫吸附试验(ELISA),存在一定的假阳性可能,因此对于血清抗心磷脂抗体水平升高的原因需进行全面评估和考量。第三,患者在病程中存在非典型的影像学表现,即合并有右侧大脑后动脉狭窄或闭塞,正如前文所描述,CADASIL患者中累及大动脉供血区域的梗死性改变不乏文献报道,故不能单纯以不典型表现作为否定诊断的依据。综上所述,临床医师应充分认识CADASIL的病程、病史和影像学特点,重视对病史的采集和对患者临床表现和影像学所见的全面评估。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4:295-306.
- [2] Sourander P, Wälinder J. Hereditary multi-infarct dementia. Morphological and clinical studies of a new disease [J]. *Acta Neuropathol*, 1977, 39:247-254.
- [3] Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Cadasil [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8:643-653.
- [4] Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, Dichgans M, Dotti MT, Duering M, Jouvent E, Korczyn AD, Lesnik-Oberstein SA, Malandrini A, Markus HS, Pantoni L, Penco S, Rufa A, Sinanovic O, Stojanovic 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.
- [5] Wang Z, Yuan Y, Zhang W, Lv H, Hong D, Chen B, Liu Y, Luan X, Xie S, Wu S. NOTCH3 mutations and clinical features in 33 mainland Chinese families with CADASIL [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:534-539.
- [6] Wollenweber FA, Hanecker P, Bayer-Karpinska A, Malik R, Bäßner H, Moreton F, Muir KW, Müller S, Giese A, Opherk C, Dichgans M, Haffner C, Duering M. Cysteine-sparing CADASIL mutations in NOTCH3 show proaggregatory properties in vitro [J]. *Stroke*, 2015, 46:786-792.
- [7] Joutel A, Andreux F, Gaulis S, Domenga V, Cecillon M, Battail N, Piga N, Chapon F, Godfrain C, Tournier-Lasserre E. The ectodomain of the Notch3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105:597-605.
- [8] Guey S, Mawet J, Hervé D, Duering M, Godin O, Jouvent E, Opherk C, Alili N, Dichgans M, Chabriat H. Prevalence and characteristics of migraine in CADASIL [J]. *Cephalalgia*, 2016, 36:1038-1047.
- [9] Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Brüning R, Müller-Höcker J, Rungger G, Ebke M, Klockgether T, Gasser T. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases [J]. *Ann Neurol*, 1998, 44:731-739.
- [10] Choi EJ, Choi CG, Kim JS. Large cerebral artery involvement in CADASIL [J]. *Neurology*, 2005, 65:1322-1324.
- [11] Santa Y, Uyama E, Chui DH, Arima M, Kotorii S, Takahashi K, Tabira T. Genetic, clinical and pathological studies of CADASIL in Japan: a partial contribution of Notch3 mutations and implications of smooth muscle cell degeneration for the pathogenesis [J]. *J Neurol Sci*, 2003, 212:79-84.
- [12] Yin X, Wu D, Wan J, Yan S, Lou M, Zhao G, Zhang B. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: phenotypic and mutational spectrum in patients from mainland China [J]. *Int J Neurosci*, 2015, 125:585-592.
- [13] Kang HG, Kim JS. Intracranial arterial disease in CADASIL patients [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 359:347-350.
- [14] Choi JC, Song SK, Lee JS, Kang SY, Kang JH. Diversity of stroke presentation in CADASIL: study from patients harboring the predominant NOTCH3 mutation R544C [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22:126-131.

- [15] Auer DP, Pütz B, Gössl C, Elbel G, Gasser T, Dichgans M. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison [J]. *Radiology*, 2001, 218:443-451.
- [16] Puy L, De Guio F, Godin O, Duering M, Dichgans M, Chabriat H, Jouvent E. Cerebral microbleeds and the risk of incident ischemic stroke in CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) [J]. *Stroke*, 2017, 48:2699-2703.
- [17] Bersano A, Bedini G, Markus HS, Vitali P, Colli-Tibaldi E, Taroni F, Gellera C, Baratta S, Mosca L, Carrera P, Ferrari M, Cereda C, Grieco G, Lanfrancini S, Mazucchelli F, Zarcione D, De Lodovici ML, Bono G, Boncoraglio GB, Parati EA, Calloni MV, Perrone P, Bordo BM, Motto C, Agostoni E, Pezzini A, Padovani A, Micieli G, Cavallini A, Molini G, Sasanelli F, Sessa M, Comi G, Checcarelli N, Carmerlingo M, Corato M, Marcheselli S, Fusi L, Grampa G, Uccellini D, Beretta S, Ferrarese C, Incorvaia B, Tadeo CS, Adobbati L, Silani V, Faragò G, Trobia N, Grond - Ginsbach C, Candelise L; Lombardia GENS-Group. The role of clinical and neuroimaging features in the diagnosis of CADASIL [J]. *J Neurol*, 2018, 265: 2934-2943.
- [18] Zhuang XB, Wang WF, Shan GZ, Chen TZ, Jiang GS, Yang XF. The significance of the serum ACA - IgG, IL - 17 and hsCRP concentration in ischemic stroke of young adults [J]. *Zhonghua Zhen Duan Xue Dian Zi Za Zhi*, 2017, 5:51-54. [庄献博, 王未飞, 单广振, 陈团芝, 姜桂生, 杨霞峰. 青中年缺血性脑卒中患者血清抗心磷脂抗体免疫球蛋白G、白细胞介素-17、超敏C反应蛋白水平变化的意义 [J]. *中华诊断学电子杂志*, 2017, 5:51-54.] (收稿日期:2019-11-12)

## · 小词典 ·

### 中英文对照名词词汇(四)

- 室管膜下巨细胞型星形细胞瘤  
subependymal giant cell astrocytoma(SEGA)
- 视野 field of view(FOV)
- 鼠双微体2 murine double minute 2(MDM2)
- 丝裂原激活蛋白激酶  
mitogen-activated protein kinase(MAPK)
- 损伤控制性复苏 damage control resuscitation(DCR)
- 胎牛血清 fetal bovine serum(FBS)
- $\beta$ 2-糖蛋白1  $\beta$ 2-glycoprotein 1( $\beta$ 2-GP1)
- 调强放射治疗 intensity modulated radiation therapy(IMRT)
- 同源性磷酸酶-张力蛋白  
phosphatase and tensin homologue(PTEN)
- 完全缓解 complete response(CR)
- 无进展生存期 progression free survival(PFS)
- 细胞角蛋白8 cytokeratin 8(CK8)
- 细胞外基质 extracellular matrix(ECM)
- 细胞周期蛋白依赖性激酶4  
cyclin-dependent kinase 4(CDK4)
- 小干扰RNA small interference RNA(siRNA)
- 兴趣区 region of interest(ROI)
- 旋转血栓弹力图 rotational thromboelastometry(ROTEM)
- 血管内皮生长因子  
vascular endothelial growth factor(VEGF)
- 血管性痴呆 vascular dementia(VaD)
- 血栓弹性描记图 thrombelastography(TEG)
- 血小板诱导抑制在新发短暂性脑缺血发作和  
轻型缺血性卒中试验  
Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and  
Minor Ischemic Stroke(POINT)
- 血氧水平依赖性功能磁共振成像  
blood oxygenation level-dependent functional magnetic  
resonance imaging(BOLD-fMRI)
- 异柠檬酸脱氢酶 isocitrate dehydrogenase(IDH)
- 荧光原位杂交 fluorescence in situ hybridization(FISH)
- 原始神经外胚层肿瘤  
primitive neuroectodermal tumor(PNET)
- 运动诱发电位 motor-evoked potential(MEP)
- 症状性颅内出血  
symptomatic intracranial hemorrhage(sICH)
- 中枢神经系统肿瘤分子信息与分类实践联盟-  
非 WHO 官方组织  
the Consortium to Inform Molecular and Practical  
Approaches to Central Nervous System Tumor Taxonomy-  
Not Official WHO(cIMPACT-NOW)
- 中国典型培养物保藏中心  
China Center for Type Culture Collection(CCTCC)
- 中国脑胶质瘤基因组学图谱计划  
Chinese Glioma Genome Atlas(CGGA)
- 肿瘤干细胞 tumor stem cells(TSCs)
- 肿瘤坏死因子- $\alpha$  tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )
- 肿瘤基因组学图谱计划 The Cancer Genome Atlas(TCGA)
- 肿瘤相关巨噬细胞 tumour-associated macrophages(TAMs)
- 肿瘤治疗电场 tumor-treating fields(TTF)
- 转化生长因子- $\beta$ 1 transforming growth factor- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)
- 转化生长因子- $\beta$ 诱导蛋白  
transforming growth factor, beta induced(TGFB1)
- 总生存期 overall survival(OS)