

脑淀粉样血管病相关炎症研究进展

张文浩 刘冉 黄一宁

【摘要】 脑淀粉样血管病相关炎症(CAA-I)是脑淀粉样血管病的罕见亚型,逐渐受到临床医师的关注。CAA-I组织病理学兼具脑淀粉样血管病和血管炎的特点;临床主要表现为认知功能减退、癫痫发作、头痛等,具有较大的临床异质性;头部MRI检查是临床诊断及评估疗效的重要手段,可见T₂WI和FLAIR成像脑白质高信号病灶和多发脑微出血灶;免疫抑制治疗反应良好,与脑淀粉样血管病有一定差异。本文拟就CAA-I病因和病理生理学机制、病理学特点、临床表现、辅助检查、治疗等方面研究进展进行综述。

【关键词】 脑淀粉样血管病; 血管炎,中枢神经系统; 免疫疗法; 综述

Research progress of cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation

ZHANG Wen-hao, LIU Ran, HUANG Yi-ning

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: LIU Ran (Email: dyxys@126.com)

【Abstract】 Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation (CAA-I) is a rare subtype of cerebral amyloid angiopathy (CAA), and is increasingly recognized by neurologists. CAA-I is characterized by the pathological hallmarks of both CAA and vasculitis. The main clinical manifestations contain cognitive decline, seizures, headaches and so on, which present great clinical heterogeneity. Cranial MRI plays an important role in the diagnosis and evaluation of CAA-I, by which white matter hyperintensity (WMH) and multiple cerebral microbleeds (CMBs) could be usually found. CAA-I responds well to immunosuppressive therapy. All the characteristics above are different from CAA somehow. This paper aims to review the advances in pathophysiology, pathology, clinical manifestations, laboratory examination and treatment of CAA-I.

【Key words】 Cerebral amyloid angiopathy; Vasculitis, central nervous system; Immunotherapy; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 81701148).

Conflicts of interest: none declared

脑淀粉样血管病(CAA)是一种以 β -淀粉样蛋白(A β)沉积于颅内中小血管管壁为病理学特点的常见疾病,临床主要表现为脑叶出血,是老年人自发性脑出血的第2位病因。脑淀粉样血管病相关炎症(CAA-I)是脑淀粉样血管病的罕见亚型,目前认为其发病与颅内血管沉积的A β 所诱发的炎症反应相关,病理学特点为A β 沉积的血管周围出现炎性细胞浸润。CAA-I以认知功能减退、癫痫发作、头痛为主

要临床表现,是一组临床异质性较大的疾病。根据2011年Chung等^[1]和2016年Auriel等^[2]提出的临床诊断标准,目前全球已报道200余例病例,但CAA-I的确诊“金标准”仍是组织病理学检查,因此可能有一大部分病例误诊。与单纯脑淀粉样血管病以及包括中枢神经系统感染、肿瘤在内的其他需鉴别诊断的疾病不同,CAA-I对免疫抑制治疗反应良好,因此增强对该病的认识、诊断与鉴别诊断、治疗即显得尤为重要。本文拟从病因和病理生理学机制、病理学特点、临床表现、辅助检查、治疗等方面综述CAA-I的研究进展。

一、病因及发病机制

CAA-I的病理生理学过程目前尚未完全阐明,

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.09.002

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81701148)

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科

通讯作者:刘冉,Email:dyxys@126.com

血管壁 A β 沉积和炎症反应在 CAA-I 的发病过程中发挥重要作用,但二者的因果关系及其介导的发病机制有待进一步研究。免疫因素参与其中重要环节,病例系列分析发现,部分患者合并 Graves 病、类风湿关节炎、自身免疫性肝炎等自身免疫性疾病^[3]; CAA-I 对包括糖皮质激素在内的免疫抑制治疗反应良好^[4],均提示免疫因素在 CAA-I 的发病机制中发挥重要作用。

1. 血管壁 A β 沉积与炎症反应 (1) 血管壁 A β 沉积诱发血管炎症反应:普遍认为,CAA-I 的发病与机体产生针对颅内血管沉积的 A β 自身抗体相关,该观点源自阿尔茨海默病(AD)的免疫治疗^[5-6]。有学者尝试以 A β 疫苗和 A β 单克隆抗体治疗阿尔茨海默病,但部分患者出现类似 CAA-I 的脑(膜)炎表现或淀粉样蛋白相关影像异常(ARIA),提示 CAA-I 与阿尔茨海默病可能存在相似的病理生理学机制,即针对 A β 的特异性免疫反应^[5-6]。亦有研究显示,CAA-I 急性期脑脊液 A β 自身抗体水平明显升高,且随临床和影像学表现的好转而降低^[7-8]。上述研究均提示 CAA-I 可能是 A β 自身抗体介导的自身免疫性疾病,当血管 A β 沉积增多而清除减少时,即诱发相应的血管炎症反应。此外,Miao 等^[9]的研究显示,A β 可诱发血管内皮细胞炎症级联反应;Vromman 等^[10]则认为,单纯 A β_{40} 沉积并不会引起炎症反应,但可促使血管平滑肌细胞对炎症环境的易感性增强;血管壁沉积的 A β 还可通过其他途径诱发血管炎症反应。(2) 血管炎症反应促进 A β 沉积:血管炎症反应亦可反过来促进 A β 沉积。Salvarani 等^[11]对中位年龄为 47 岁的原发性中枢神经系统血管炎(PACNS)患者行组织活检术,发现 1/4 的组织标本可见 A β 沉积,远高于该年龄段群体的 A β 负荷,提示血管炎对 A β 沉积具有促进作用。Melzer 等^[12]的研究显示,CAA-I 患者脑脊液、软脑膜和脑实质血管主要表达部分活化的 CD4⁺T 细胞,可能触发破坏性血管炎症反应,导致血脑屏障损害,促使 A β 自血液循环向脑实质中转移,进一步加重血管炎症反应。

2. 血管壁 A β 沉积增多的危险因素 大脑皮质和软脑膜中小血管管壁 A β 沉积是脑淀粉样血管病的病理学特点,相关危险因素包括高龄、载脂蛋白 E(ApoE) $\epsilon 2$ ^[13]或 $\epsilon 4$ 等位基因、阿尔茨海默病等。与脑淀粉样血管病相比,CAA-I 患者发病年龄更早^[14],表明 CAA-I 可能存在更高的 A β 负荷。有研究显示,CAA-I 患者 ApoE $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型比例远高于单纯脑淀

粉样血管病患者^[15-16];经 A β 单克隆抗体治疗的阿尔茨海默病患者中,ApoE $\epsilon 4$ 等位基因数目与淀粉样蛋白相关影像异常发生率呈正相关^[6],推测可能与 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因可增加血管 A β 负荷相关。因此认为,ApoE $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型是 CAA-I 的相关危险因素。Du 等^[17]报告 1 例携带 *SORL1* 基因变异的 CAA-I 患者,Chamard 等^[18]报告的 1 例淀粉样蛋白相关影像异常患者为 β -淀粉样前体蛋白(APP)基因重复突变携带者,提示 *SORL1* 和 APP 基因突变均与 A β 生成相关,也说明 A β 负荷增加是 CAA-I 的危险因素。此外,颅内血管 A β 清除减少亦可导致 CAA-I 发病,但目前尚缺乏相应证据支持。

二、病理学特点

CAA-I 的主要病理改变为,在 A β 沉积于大脑皮质和软脑膜微小血管中膜和外膜的脑淀粉样血管病背景下,受累血管周围和(或)血管壁呈现多核巨细胞、单核细胞浸润的炎症反应,可伴多发微小梗死灶和含铁血黄素沉积^[14,19-21]。根据血管周围炎症是否呈侵袭性分为两种亚型,一种呈透壁性(管壁内)血管破坏性改变,常伴肉芽肿性炎症表现,称为 A β 相关性脉管炎(ABRA);另一种无血管破坏,主要表现为血管周围炎性细胞浸润,称为血管周围炎。刚果红染色可见大脑皮质和软脑膜微小血管 A β 沉积,并经免疫组化染色证实为 A β 且以 A β_{40} 为主,亦可见 A β 沉积于某些多核巨细胞和上皮样巨噬细胞。免疫组化染色显示,浸润血管的炎性细胞表达 CD68、CD3、CD4 和 CD8,而不表达 CD20,提示炎性细胞以单核细胞(小胶质细胞)和 T 淋巴细胞为主;亦可见主要组织相容性复合物 II(MHC II)阳性的活化小胶质细胞散在集群分布于大脑皮质,而血管内皮和血管周围巨噬细胞和部分星形胶质细胞则表达 MHC I^[19,22]。

Corovic 等^[23]对 CAA-I 病例进行系统分析,发现约 73% 的 CAA-I 患者病理亚型为 A β 相关性脉管炎,51% 为血管周围炎,23% 合并两种亚型。Chu 等^[24]对比分析 A β 相关性脉管炎与血管周围炎,发现前者 MRI 增强扫描可见脑实质和软脑膜强化,且治疗方案中糖皮质激素联合环磷酰胺的比例更高,而后者 ApoE $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型比例更高。Salvarani 等^[11]则认为 A β 相关性脉管炎可能是原发性中枢神经系统血管炎的一种亚型。他们进一步研究发现,与原发性中枢神经系统血管炎相比,A β 相关性脉管炎患者发病年龄更晚,临床表现以认知功能减退、癫痫发作等多

见,而偏瘫和视野缺损少见,脑脊液蛋白定量升高,MRI 增强扫描多见软脑膜强化,且对免疫抑制治疗效果更佳,表明炎症反应在 CAA-I 发病机制中的作用较 A β 沉积更重要^[11]。

三、临床表现

CAA-I 通常发生于 40 岁后,以老年人群为主,平均发病年龄 67 岁,早于脑淀粉样血管病患者(平均 71 岁)、晚于原发性中枢神经系统血管炎患者(平均 47 岁);患病率无明显性别差异^[14,23]。通常呈慢性发病,约 60% 的患者病程 > 1 个月、平均 21 周,亦可见急性或亚急性发病的患者^[23]。Corovic 等^[23]对 207 例 CAA-I 患者的临床特征进行总结,临床主要表现为认知功能减退(47.83%, 99/207)、癫痫发作(32.37%, 67/207)和头痛(32.37%, 67/207),而肌力减弱(15.94%, 33/207)、失语(14.49%, 30/207)、视觉障碍(13.04%, 27/207)等相对少见,约 26.57% (55/207) 患者存在脑病样表现;临床表现方面,43.96% (91/207) 呈多灶性,10.14% (21/207) 呈单灶性,18.84% (39/207) 呈脑病样,另有 24.15% (50/207) 无法归类。

四、辅助检查

1. 实验室检查 CAA-I 患者血清学检查通常无特异性诊断标志物,部分可见红细胞沉降率(ESR)等炎性标志物升高^[14]。脑脊液常规和生化检查主要为蛋白定量升高,部分可见白细胞计数增加^[23];免疫学检查表现为少数(17%)患者寡克隆区带呈阳性^[23,25],A β 抗体、白细胞介素-8(IL-8)、脑脊液/血清白蛋白比值、IgG 指数均升高^[26]。有学者对 CAA-I 患者脑脊液 A β 、tau 蛋白等阿尔茨海默病生物学标志物进行分析,结果显示其 A β_{42} 水平降低且低于脑淀粉样血管病和原发性中枢神经系统血管炎患者,A β_{40} 和磷酸化 tau 蛋白(p-tau)表达水平亦低于伴或不伴多发性脑微出血的阿尔茨海默病患者^[25-26]。Carmona-Iragui 等^[27]的研究显示,经免疫抑制治疗好转的 CAA-I 患者,其脑脊液 A β 抗体水平降至正常值范围,而治疗前后 tau 蛋白、p-tau 蛋白、A β_{40} 、A β_{42} 等指标无明显变化。

2. 影像学检查 (1) 头部 CT 和 MRI: CAA-I 患者 CT 平扫可见广泛性皮质下低密度影,病灶分布以额叶、颞叶为主,且多为单病灶、单侧受累^[28]。MRI 是 CAA-I 的重要辅助检查手段,具有诊断与鉴别诊断意义。多数患者 MRI 平扫可见颅内多发病灶,病灶在各脑区分布相对均匀,约 50% 患者存在双侧病

灶,但多不对称^[23]。大多数患者 T₂WI 或 FLAIR 成像呈现脑白质高信号,较少累及灰质,且脑白质高信号病灶的演变与临床表现的转归相一致^[15,23,28]。多数患者存在血管源性水肿表现,表观扩散系数(ADC)未见低信号;亦有少数患者可见 DWI 高信号、ADC 低信号病灶,且多见于 CAA-I 急性期^[16,21]。磁敏感加权成像(SWI)可见多发脑微出血,各脑叶微出血数目相似,且脑白质高信号病灶常与脑微出血灶毗邻^[23,29-30]。约 50% 患者可见大脑皮质表面铁沉积,少数可见脑出血,亦可见脑白质疏松,且以中重度为主,通常无占位效应^[16,21,28]。MRI 增强扫描可见大多数患者存在脑组织强化征象,且多数为软脑膜强化,部分患者仅表现为软脑膜强化^[21,23,31]。Renard 等^[16]和 Coulette 等^[31]的研究显示,CAA-I 患者脑微出血数目显著高于脑淀粉样血管病患者,而皮质表面铁沉积和陈旧脑出血灶无明显差异。Renard 等^[30]进一步探讨 CAA-I 患者脑脊液 A β_{40} 表达变化与脑白质高信号评分和脑微出血数目的关系,发现其并无明显关联性。CTA、MRA 或其他血管造影通常无多发颅内血管狭窄、扩张或堵塞等血管炎征象^[21]。(2) 核医学:核医学检查是评估 CAA-I 患者脑组织 A β 负荷的重要手段,但对 CAA-I 的诊断与鉴别诊断效力仍有待研究。常用示踪剂有¹⁸F-氟比他班(FBB)和¹⁸F-氟比他匹(¹⁸F-Florbetapir)等。由于 A β 可沉积于脑小血管,故以脑桥作为对比区,与脑淀粉样血管病患者相比,CAA-I 患者全脑标准化摄取值(SUV)增加。Carmona-Iragui 等^[27]发现,CAA-I 患者颅内炎症浸润病灶皮质 SUV 值较对侧降低,即炎症浸润病灶 A β 负荷减小。Renard 等^[16,30]认为,CAA-I 患者各脑区微出血数目和脑白质高信号评分与 SUV 值无关联性,疾病不同时期全脑 SUV 值无明显差异,但 SUV 值与脑脊液 A β_{40} 呈负相关。

五、诊断与鉴别诊断

1. 诊断标准 CAA-I 是临床异质性较大的疾病,相对罕见。一旦中老年患者出现认知功能减退、癫痫发作、头痛等表现,MRI 显示不对称性脑白质高信号伴多发脑微出血时,应考虑 CAA-I 的可能。目前的诊断“金标准”仍为脑组织活检病理学检查,但受限于侵入性、风险性和取材偏差等客观缺点,陆续有学者提出一些非侵入性诊断标准。例如,2011 年 Chung 等^[1]提出基于临床表现和影像学特征的诊断标准(表 1);2016 年 Auriel 等^[2]通过脑组织活检病理学检查进一步验证这一诊断标准(表

表 1 2011年 Chung 等^[1]提出的 CAA-I 诊断标准

Table 1. Proposed diagnostic criteria for CAA-I^[1]

诊断	标准
很可能的 (probable) CAA-I	符合以下全部条件: (1)急性或亚急性病程 (2)发病年龄 ≥ 40 岁 (3)至少存在以下 1 项临床表现:头痛、精神状态或行为改变、局灶性神经系统体征、癫痫发作 (4)MRI 显示斑片状或融合的 T ₂ WI 或 FLAIR 成象高信号,且①多为非对称性。②伴或不伴占位效应。 ③伴或不伴软脑膜或脑实质强化 (5)SWI 证实既往 CAA 证据:多发皮质或皮质下出血或微出血和(或)新发或既往脑叶出血 (6)除外中枢神经系统肿瘤、感染及其他病因
确诊的 (definite) CAA-I	符合上述(1)~(6)且经组织病理学证实; (1)血管周围或者透壁性和(或)血管壁内炎症 (2)大脑皮质及软脑膜受累区血管 Aβ 沉积

CAA-I, cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation, 脑淀粉样血管病相关炎症。The same for table below

表 2 2016年 Auriel 等^[2]提出的 CAA-I 诊断标准

Table 2. Criteria for the diagnosis of CAA-I^[2]

诊断	标准
很可能的 (probable) CAA-I	(1)年龄 ≥ 40 岁 (2)至少存在以下 1 项临床表现:头痛、意识下降、行为改变、局灶性神经系统体征、癫痫发作,临床表现不能直接用脑出血解释 (3)MRI 显示单发或多发脑白质高信号(皮质和皮质下或脑深部),且为非对称性,并延伸至邻近皮质下白质;不能用脑出血解释的非对称性 (4)至少存在以下 1 处皮质和皮质下出血灶:脑出血、脑微出血、皮质表面铁沉积 (5)除外中枢神经系统肿瘤、感染及其他病因
可能的 (possible) CAA-I	(1)年龄 ≥ 40 岁 (2)至少存在以下 1 项临床表现:头痛、意识下降、行为改变、局灶性神经系统体征、癫痫发作,且这些临床表现并非直接由急性脑出血所致 (3)MRI 显示延伸至邻近皮质下白质的脑白质高信号病灶 (4)至少存在以下 1 处皮质或皮质下出血灶:脑出血、脑微出血、皮质表面铁沉积 (5)除外中枢神经系统肿瘤、感染及其他病因

2),发现很可能的(probable)CAA-I 标准的诊断灵敏度为 82%、特异度为 97%,可能的(possible)CAA-I 标准的诊断灵敏度为 82%、特异度为 68%,目前这一诊断标准被临床广泛接受。

2. 鉴别诊断 CAA-I 的临床诊断依靠临床和影像学表现,应注意与中枢神经系统感染[尤其是进行性多灶性白质脑病(PML)]、神经系统结节病、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、中枢神经系统肿瘤[原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)、癌性脑膜炎、神经胶质瘤]、可逆性后部白质脑病综合征(PRES)、多发性高血压脑微出血等相鉴别^[1]。高血压是导致 SWI 序列可见微出血灶的常见原因,但高血压脑微出血常见于脑深部结构,而脑淀粉样血管病致脑微出血则多位于大脑皮质,可资鉴别。由于 CAA-I 兼具脑淀粉样血管病和血管炎的病理学特点,故与这两种疾病的鉴别诊断也是很有必要的。

六、治疗与预后

CAA-I 是免疫介导的炎症性疾病,糖皮质激素和免疫抑制剂是首选药物,但其具体治疗方案尚待进一步临床研究与实践。研究显示,接受糖皮质激素或免疫抑制剂治疗的患者临床和影像学改善率明显优于未治疗患者,复发率低于未治疗患者^[4]。急性期以大剂量糖皮质激素冲击治疗为主,如静脉滴注甲泼尼龙 1 g/d,连续 3~5 天后改为口服泼尼松 60 mg/d 并逐渐减量维持数月;亦有部分患者联合应用环磷酰胺,间隔 2~4 周静脉注射或每日口服持续数月,通常治疗 1~3 周后起效,可通过临床症状、影像学标志物(尤其是脑白质高信号病灶体积)、脑脊液 Aβ 抗体水平等评估疗效^[1,4,15,23,27]。若疗效欠佳,应考虑调整免疫抑制治疗方案或行脑组织活检术明确诊断。其他免疫抑制剂包括麦考酚酯和利妥昔单抗。还可见少数应用硫唑嘌呤、静脉注射免疫球蛋白以及外科手术治疗报道^[23]。亦有未经治疗自行缓解的个案报道^[32]。

Corovic 等^[23]和 Caldas 等^[33]对 CAA-I 患者的预后转归进行系统分析,约 22% 处于无症状生存状态,31% 为轻残,16% 为中至重残,31% 死亡。Chung 等^[1]进行长达近 10 年的随访研究,约 1/3 的 CAA-I 患者在此期间对免疫抑制治疗始终保持良好反应;亦有 1/3 患者复发或出现新的临床症状,以认知功能减退和脑病样表现最为常见,可能与停止免疫抑制治疗有关,其中约 23% 患者通过重新应用或增加糖皮质激素剂量而再次获得临床症状缓解。Kinnecom 等^[15]对不同免疫抑制治疗反应的 CAA-I 患者进行影像学随访,发现初始治疗即有效的患者脑白质高信号病灶体积持续减小,且随访过程中未见复发;复发患者在初始治疗阶段脑白质高信号病灶体积减小,但随着临床症状的反复,原病灶处出现脑白质高信号病灶扩大;初始治疗即无效的患者脑白质高信号病灶体积持续缓慢增大,提示脑白质高信号病灶体积可作为预测 CAA-I 患者疗效和预后的影像学指标。此外,病理学呈现血管壁炎症反应、影像学提示新发梗死灶伴异常强化、脑脊液白细胞计数增多等均是活动性炎症性疾病和进展性病程的预测指标^[4],而较少的脑微出血数目、较小的脑白质高信号病灶、MRI 增强扫描软脑膜强化则可能提示 CAA-I 患者预后良好^[34-35]。

七、总结与展望

CAA-I 是脑淀粉样血管病的罕见亚型,发病年

龄稍早于脑淀粉样血管病。其发病与 A β 沉积于大脑皮质和软脑膜微血管、血管炎症反应等密切相关,但具体病理生理学机制尚待进一步阐明。病理方面兼具脑淀粉样血管病和血管炎特点,分为 A β 相关性脉管炎和血管周围炎两种亚型,今后尚待对病理亚型进行更加细致地分析。CAA-I 临床异质性较大,主要表现为认知功能减退、癫痫发作、头痛等。头部 MRI 检查是临床诊断及评估疗效的重要手段,可见单发或多发 T₂WI 或 FLAIR 成像脑白质高信号,SWI 证实既往皮质或皮质下出血证据,增强扫描可见脑组织尤其是软脑膜强化;脑脊液相关生物学标志物及 PET-CT 检查也是目前研究热点,但仍缺少相应诊断及评估价值的证据。治疗方面以包括糖皮质激素在内的免疫抑制治疗为主,但临床实践数据及病理生理学机制研究的支持尚少,免疫抑制治疗对缓解炎症反应有效,亦可以减少复发。总之,CAA-I 是临床罕见的可治疗疾病,期待前瞻性研究为其治疗提供更多的证据。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:20-26.
- [2] Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, Ni J, Van Etten ES, Martinez-Ramirez S, Boulouis G, Piazza F, Di Francesco JC, Frosch MP, Pontes-Neto OV, Shoamanesh A, Reijmer Y, Vashkevich A, Ayres AM, Schwab KM, Viswanathan A, Greenberg SM. Validation of clinicoradiological criteria for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73:197-202.
- [3] Danve A, Grafe M, Deodhar A. Amyloid beta-related angiitis: a case report and comprehensive review of literature of 94 cases[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 44:86-92.
- [4] Regenhardt RW, Thon JM, Das AS, Thon OR, Charidimou A, Viswanathan A, Gurol ME, Chwalisz BK, Frosch MP, Cho TA, Greenberg SM. Association between immunosuppressive treatment and outcomes of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 22:e201782.
- [5] Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, Jouanny P, Dubois B, Eisner L, Flitman S, Michel BF, Boada M, Frank A, Hock C. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization[J]. *Neurology*, 2003, 61:46-54.
- [6] Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, Tampieri D, Barakos J, Fox NC, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Lieberburg I, Arrighi HM, Morris KA, Lu Y, Liu E, Gregg KM, Brashear HR, Kinney GG, Black R, Grundman M. Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11:241-249.
- [7] DiFrancesco JC, Brioschi M, Brighina L, Ruffmann C, Saracchi E, Costantino G, Galimberti G, Conti E, Curtò NA, Marzorati L, Remida P, Tagliavini F, Savoirdo M, Ferrarese C. Anti- β -amyloid autoantibodies in the csf of a patient with β -amyloid related inflammation: a case report[J]. *Neurology*, 2011, 76:842-844.
- [8] Piazza F, Greenberg SM, Savoirdo M, Gardinetti M, Chiapparini L, Raicher I, Nitri R, Sakaguchi H, Brioschi M, Billo G, Colombo A, Lanzani F, Piscoquito G, Carriero MR, Giaccone G, Tagliavini F, Ferrarese C, DiFrancesco JC. Anti-amyloid beta autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73:449-458.
- [9] Miao J, Vitek MP, Xu F, Previti ML, Davis J, Van Nostrand WE. Reducing cerebral microvascular amyloid- β protein deposition diminishes regional neuroinflammation in vasculotropic mutant amyloid precursor protein transgenic mice[J]. *J Neurosci*, 2005, 25:6271-6277.
- [10] Vromman A, Trabelsi N, Rouxel C, Béréziat G, Limon I, Blaise R. β -amyloid context intensifies vascular smooth muscle cells induced inflammatory response and de-differentiation[J]. *Aging Cell*, 2013, 12:358-369.
- [11] Salvarani C, Brown Jr RD, Calamia KT, Christianson TJ, Huston 3rd J, Meschia JF, Giannini C, Miller DV, Hunder GG. Primary central nervous system vasculitis: comparison of patients with and without cerebral amyloid angiopathy[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47:1671-1677.
- [12] Melzer N, Harder A, Gross CC, Wölfer J, Stummer W, Niederstadt T, Meuth SG, Marziniak M, Grauer OM, Wiendl H. CD4(+) T cells predominate in cerebrospinal fluid and leptomeningeal and parenchymal infiltrates in cerebral amyloid beta-related angiitis[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69:773-777.
- [13] Xu YY, Chen S, Zhao JH, Chen XL, Zhang JW. A case of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation with the rare apolipoprotein epsilon2/epsilon2 genotype[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:547.
- [14] Salvarani C, Hunder GG, Morris JM, Brown Jr RD, Christianson T, Giannini C. A β -related angiitis: comparison with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis[J]. *Neurology*, 2013, 81:1596-1603.
- [15] Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, Smith EE, Rosand J, Frosch MP, Greenberg SM. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *Neurology*, 2007, 68:1411-1416.
- [16] Renard D, Tatu L, Collombier L, Wacongne A, Ayrignac X, Charif M, Boukriche Y, Chiper L, Fourcade G, Azakri S, Gaillard N, Mercier E, Lehmann S, Thouvenot E. Cerebral amyloid angiopathy and cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: comparison of hemorrhagic and DWI MRI features[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64:1113-1121.
- [17] Du Y, Liu C, Ma C, Xu X, Zhou X, Zhou H, Huang C. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a case report presenting with a rare variant in SORL1 gene[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19:97.
- [18] Chamard L, Wallon D, Pijoff A, Berger E, Viennet G, Hannequin D, Magnin E. Amyloid-related imaging abnormalities in A β PP duplication carriers[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37:789-793.
- [19] Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55:250-256.
- [20] Sakai K, Hayashi S, Sanpei K, Yamada M, Takahashi H. Multiple cerebral infarcts with a few vasculitic lesions in the chronic stage of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *Neuropathology*, 2012, 32:551-556.
- [21] Salvarani C, Morris JM, Giannini C, Brown Jr RD, Christianson

- T, Hunder GG. Imaging findings of cerebral amyloid angiopathy, abeta-related angiitis (ABRA), and cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a single-institution 25-year experience[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95:e3613.
- [22] Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, Mazanti I, Gray F, Mikol J, Ellison D, Hilton DA, Williams TL, MacKenzie JM, Xuereb JH, Love S. Abeta-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy[J]. *Brain*, 2005, 128:500-515.
- [23] Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: a systematic review of clinical and imaging features and outcome[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13:257-267.
- [24] Chu S, Xu F, Su Y, Chen H, Cheng X. Cerebral amyloid angiopathy (CAA) - related inflammation: comparison of inflammatory CAA and amyloid- β -related angiitis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51:525-532.
- [25] Renard D, Wacogne A, Ayrignac X, Charif M, Fourcade G, Azakri S, Floch AL, Bouly S, Marelli C, Arquizan C, Hirtz C, Gabelle A, Thouvenot E, Lehmann S. Cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 50:759-764.
- [26] Kimura A, Takemura M, Saito K, Yoshikura N, Hayashi Y, Harada N, Nishida H, Nakajima H, Inuzuka T. Comparison of cerebrospinal fluid profiles in Alzheimer's disease with multiple cerebral microbleeds and cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *J Neurol*, 2017, 264:373-381.
- [27] Carmona-Iragui M, Fernández-Arcos A, Alcolea D, Piazza F, Morenas-Rodríguez E, Antón-Aguirre S, Sala I, Clarimon J, Dols-Icardo O, Camacho V, Sampedro F, Munuera J, Nuñez-Marin F, Lleó A, Fortea J, Gómez-Ansón B, Blesa R. Cerebrospinal fluid anti-amyloid-beta autoantibodies and amyloid PET in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 50:1-7.
- [28] Martucci M, Sarria S, Toledo M, Coscojuela P, Vert C, Siurana S, Auger C, Rovira A. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: imaging findings and clinical outcome [J]. *Neuroradiology*, 2014, 56:283-289.
- [29] Renard D, Wacogne A, Le Floch A, Thouvenot E. Vicinity of FLAIR hyperintensities and SWI microbleeds in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *Eur Neurol*, 2016, 75:223-224.
- [30] Renard D, Collombier L, Demattei C, Wacogne A, Charif M, Ayrignac X, Azakri S, Gaillard N, Boudousq V, Lehmann S, de Champfleury NM, Thouvenot E. Cerebrospinal fluid, MRI, and florbetaben-PET in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61:1107-1117.
- [31] Coulette S, Renard D, Lehmann S, Raposo N, Arquizan C, Charif M, Thouvenot E, Wacogne A, Viguier A, Bonneville F, Allou T, Boukriche Y, Chipier L, Fourcade GB, Gabelle A, Ducros A, Duflos C, Labauge P, de Champfleury NM, Ayrignac X. A clinico-radiological study of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2019, 48:38-44.
- [32] Tetsuka S, Hashimoto R. Slightly symptomatic cerebral amyloid angiopathy-related inflammation with spontaneous remission in four months[J]. *Case Rep Neurol Med*, 2019:ID5308208.
- [33] Caldas AC, Silva C, Albuquerque L, Pimentel J, Silva V, Ferro JM. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: report of 3 cases and systematic review [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24:2039-2048.
- [34] Liang JW, Zhang W, Sarlin J, Boniece I. Case of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: is the absence of cerebral microbleeds a good prognostic sign [J]? *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24:e319-322.
- [35] Sakaguchi H, Ueda A, Kosaka T, Yamashita S, Kimura E, Yamashita T, Maeda Y, Hirano T, Uchino M. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation presenting with steroid-responsive higher brain dysfunction: case report and review of the literature[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8:116.

(收稿日期:2020-09-06)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

 γ -氨基丁酸 B 型受体 γ -aminobutyric acid B receptor(GABA_BR)

北美症状性颈动脉内膜切除术试验

North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)

标准化摄取值 standardized uptake value(SUV)

表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)

别藻蓝蛋白 allophycocyanin(APC)

长节段横贯性脊髓炎

longitudinally extensive transverse myelitis(LETM)

超敏 C-反应蛋白

high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)

大动脉粥样硬化 large artery atherosclerosis(LAA)

大脑后动脉 posterior cerebral artery(PCA)

大脑前动脉 anterior cerebral artery(ACA)

大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)

单核细胞趋化蛋白-1

monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)

低密度脂蛋白胆固醇

low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)

第二代测序技术 next-generation sequencing(NGS)

电化学发光 electrochemiluminescence(ECL)

电压门控性钙离子通道

voltage-gated calcium channel(VGCC)

 β -淀粉样蛋白 amyloid β -protein(A β) β -淀粉样蛋白相关性脉管炎amyloid β -protein-related angiitis(ABRA)

淀粉样蛋白相关影像异常

amyloid-related imaging abnormalities(ARIA)

 β -淀粉样蛋白前体蛋白 amyloid β -protein precursor(APP)

动脉瘤性蛛网膜下腔出血

aneurysmal subarachnoid hemorrhage(aSAH)

短时间反转恢复 short-tau inversion recovery(STIR)

多发性肌炎 polymyositis(PM)