·论著·

CADASIL的磁共振影像学、临床表现及*Notch3*基因的研究

■ 李伟[1]，李少武[2]，李玉香[3]，牛松涛[1]，王拥军[1]，张在强[1]

基金项目
国家重点基础研究发展计划（973计划）资助项目（2009CB521905）
北京市脑血管病临床数据和样本资源库建设（D09050703560904）
脑血管病转化医学北京市重点实验开放课题资助

作者单位
[1]100050 北京
首都医科大学附属北京天坛医院神经内科
[2]首都医科大学神经外科研究所
[3]密云县医院神经内科
通信作者
张在强
ttyy0142011@126.com

【摘要】
目的 探讨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（cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy，CADASIL）的临床、影像学特点和基因突变类型。
方法 收集非家系CADASIL患者，对其颅脑磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）特点、临床表现和基因检测结果进行回顾性分析。
结果 本研究共收录11例患者，其中患有头痛者5例（45.45%）、记忆力下降者5例（45.45%）。11例患者均进行了MRI检查，有脑干损害的患者7例（63.63%），其中脑干损害患者全部存在脑桥病变。进行心理评测的7例患者中存在焦虑和（或）抑郁的患者有4例（57.14%）。5例患者进行了基因检测，其中4例（80%）为*Notch3*基因外显子4位点突变，1例（20%）为*Notch3*基因外显子3位点突变。
结论 头痛是CADASIL患者的重要临床特点；脑桥是CADASIL患者常见的脑干受累部位。
【关键词】 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；临床表现；磁共振成像；基因

Study of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy:MRI, *Notch3* Gene and Clinical Features

LI Wei, LI Shao-Wu, LI Yu-Xiang, NIU Song-Tao, WANG Yong-Jun, ZHANG Zai-Qiang. *Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China*
Corresponding Author:ZHANG Zai-Qiang, E-mail:ttyy0142011@126.com

【Abstract】
Objective To investigate the MRI and clinical features of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL).
Methods A retrospective study about 11 inpatients suffered CADASIL was carried out in Beijing Tiantan Hospital from August 2010 to November 2012, which included magnetic resonance imaging (MRI), clinical features, direct sequencing of *Notch3* gene and/or skin biopsies of patients.
Results The clinical features showed headache was 45.45% (5/11 cases); memory decline was 45.45% (5/11 cases); presence of anxiety and/or depression was 57.14% (4/7 cases). The MRI showed the pontine lesion was 63.63% (7/11 cases); the damage of temporal pole was 54.54% (6/11 cases). Five patients were performed with direct sequencing of *Notch3* gene, in which four mutations occurred in exon 4 and one mutation in exon 3.
Conclusion The migraine is an important clinical feature of CADASIL patients. Pons is a common damage location in CADASIL patients involved brain stem.
【Key Words】 Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; Clinical features; Magnetic resonance imaging; Gene

大脑常染色体显性遗传血管病伴有皮层下梗死和白质脑病（cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy，CADASIL）是一种非动脉硬化性、非淀粉样变的常染色体显性遗传性卒中，是由于*Notch3*基因发生突变所致[1]。该病的临床表现、突变基因和影像学研究虽然已有许多报道，但头痛是否在中国人群中多发，不同的突变位点是否与影像学表现相关，这些问题在以往的研究中

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

或是意见不同或是未进行讨论[2-3]。因此，本研究进一步对CADASIL的临床表现、基因突变位点及影像学特点进行总结，分析头痛发生的情况，磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）不同病变部位出现的比率，及突变位点与颞叶白质病变的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2010年8月至2012年11月在北京天坛医院神经内科就诊住院确诊为CADASIL不同家系患者11例。收集患者一般信息、主要临床表现、皮肤活检病理学结果、*Notch3*基因分析结果以及认知功能和心理状态量表评价结果。通过心理认知评测小组对患者进行认知功能和心理评测，主要采用简易精神状态检查（Mini-Mental State Examination，MMSE）量表、韦氏成人智力检测或临床记忆量表、17项汉密尔顿抑郁量表和14项汉密尔顿焦虑量表。

1.2 CADASIL的诊断标准 依据2007年袁云等[1]推荐的中国CADASIL诊断标准，包括以下5项：①发病情况：中年起病，常染色体显性遗传，多无高血压、糖尿病、高胆固醇等血管病危险因素；②临床表现：脑缺血性小卒中发作、认知障碍或情感障碍等表现中的1项或多项；③颅脑MRI显示脑白质对称性高信号病灶，颞极和外囊受累明显，伴有腔隙性脑梗死灶；④病理检查：血管平滑肌细胞周边嗜锇性颗粒状致密沉积物（granular osmiophilic material，GOM）沉积或Notch3蛋白免疫组化染色呈现阳性；⑤基因筛查检出*Notch3*基因突变。满足前3条加第4条或第5条为确定诊断；只有前3条为可疑诊断，只有前2条为可能诊断。

1.3 影像学评价 收集患者的MRI结果，由1名北京天坛医院神经放射科高级职称医师及1名神经内科高级职称医师双盲评价其T_1加权像、T_2加权像和液体衰减反转恢复序列（fluid attenuated inversion recovery，FLAIR）显示的病变部位和严重程度，不一致结果采用会商方法确定。

1.4 皮肤活检 病理检查由病理室和电镜室完成，具体方法如下：从研究对象的小腿背侧皮肤取材。将组织块放入2.5%戊二醛磷酸缓冲液中置4℃冰箱过夜，0.1 mol/L磷酸缓冲液漂洗，1%锇酸室温下锇化2 h，0.1 mol/L磷酸缓冲液漂洗。梯度脱水、包埋、60℃烘箱24 h。甲苯胺蓝染色后用徕卡UC6切片机切成1 μm厚的半薄切片，用醋酸双氧铀和枸橼酸铅双染色。日立（Hitachi）H-7500透射电子显微镜观察。电镜下选取富含小动脉血管区域观察小动脉血管超微结构，发现GOM沉积于小动脉平滑肌细胞表面，弹性膜内或内皮细胞、基底膜周围为阳性结果。

1.5 *Notch3*基因检测 应用基因外显子测序方法，由北京中科医学检验所协助完成并判读测序结果。抽取患者的静脉血5 ml（肝素抗凝），常规酚氯仿法提取外周血脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA），引物覆盖*Notch3*基因编码区的外显子及两旁内含子序列。经聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）扩增的目的DNA，纯化后用ABI 3730XL自动测序仪进行DNA检测。

1.6 统计学方法 计数资料用百分比表示，四格表χ^2检验确切概率法进行显著性检验，$P<0.05$为差异有显著性。

2 结果

2.1 临床表现情况 11例患者均符合CADASIL诊断中确诊标准，其中男性5例，女性6例。年龄38～73岁。临床表现中头痛表现者5例（45.45%）；记忆力下降5例（45.45%）；其他常见的临床表现有言语不清4例（36.36%）、行走困难4例（36.36%）、头晕3例（27.27%）。住院期间有7例患者接受了心理测评，其中存在焦虑

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

和（或）抑郁状态的有4例患者（57.14%）。6例患者接受认知功能评价，5例存在认知功能减退（83.33%），其中3例患者进行MMSE量表评测，3例进行韦氏智力测验，1例同时进行临床记忆量表评测，具体临床情况见表1。

2.2 MRI检查情况 11例患者均进行了MRI检查，常见的病变区域有：额叶下白质9例（81.81%）；顶叶下白质7例（63.64%）；颞叶下白质6例（54.55%）；枕叶下白质5例（45.45%）；放射冠白质区域和基底节区均为11例（100%）；颞极受累6例（54.55%）。颞极受累的6例患者年龄为38～57岁，中位年龄为43岁。其中4例年龄≥43岁，2例年龄<43岁；未出现颞极受累的5例，3例≥43岁，2例<43岁，经过四格表确切概率x^2检验，结果显示颞叶病变与否与年龄的关系不明显，P=0.5。另外，累及脑干的患者为7例（63.64%），这7例全部存在脑桥病变，有2例同时累及中脑。

2.3 皮肤病理检查情况 8例患者进行皮肤病理检查，均显示血管平滑肌细胞周边GOM沉积。5例患者进行了基因检测，4例*Notch3*基因外显子4位点突变，1例外显子3位点突变。外显子4位点突变患者中，2例MRI表现为颞极白质损害，2例没有颞极白质损害；外显子3位点突变的患者MRI表现为颞极白质损害。外显子3、4位点突变同时表现颞极白质损害患者占基因检测患者比例为60%（3/5例）。详细结果见表2。

3 讨论

目前认为CADASIL的主要临床表现是中年出现的反复缺血性发作，逐渐出现步态异常、认知精神障碍等。MRI上主要表现为皮层下白质缺血梗死灶，其中外囊和颞极白质病变高度提示CADASIL病[4-6]。

国外研究结果表明头痛与CADASIL之间的关系密切，出现率约为40%[7-9]。目前多数研究认为头痛是CADASIL等遗传性脑小血管病的重要诊断条件[10-11]。2009年和2012年国外两篇综述分析了偏头痛和遗传性脑小血管病之间的关系[10-11]，认为二者密切相关。但国人报道的CADASIL患者中头痛出现的比率尚有争议，部分国内学者认为头痛症状不是CADASIL的特征[2]，如王韵等[12]研究显示CADASIL患者中仅13.73%有头痛表现，而吴志英等[3]研究显示33.3%的患者有头痛症状，本研究结果略高于与前两位的研究结果，提示约50%的患者存在头痛症状。

本研究进行基因检测的5例（*Notch3*基因外显子3和4突变）患者中，3（60%）例存在颞极损害。Wang等[13]的研究中发现，仅有46.42%

表1 患者临床表现及认知、心理评价特点

患者编号	性别	年龄（岁）	认知功能评测	心理评测	主要临床表现
NO.1	男	38	正常	无焦虑、无抑郁	头痛、言语不清、记忆力下降
NO.2	男	42	认知功能减退	无焦虑、无抑郁	肢体无力、记忆力下降、行走困难
NO.3	男	36	–	–	头痛、记忆力下降、计算力下降
NO.4	女	43	认知功能减退	焦虑、抑郁	头痛、头晕、行走困难
NO.5	女	56	–	焦虑、抑郁	头痛
NO.6	女	73	–	焦虑、抑郁	头晕、左肢麻木
NO.7	男	51	认知功能减退	无焦虑、无抑郁	右肢无力、言语不能
NO.8	女	57	认知功能减退	–	言语不清、记忆力下降、行走困难
NO.9	女	43	–	焦虑、抑郁	头痛、记忆力下降
NO.10	女	47	认知功能减退	–	头晕
NO.11	男	40	–	–	言语不清、行走困难

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(13/28例)颞极受累患者在*Notch3*基因外显子3和4出现突变。本研究和Wang的研究样本例数都较少，但提示颞极受累患者中*Notch3*基因外显子3和4突变可能占较高的比例。虽然本研究未发现颞极损害与年龄有关，但有研究者发现CADASIL患者MRI上额叶、颞叶脑白质的高信号与年龄有显著关系，而且这些病变特点与老年患者的脑部进行性衰老有明显不同[5, 14–16]，本研究与其他研究的结果不同可能与样本量大小不一致有关。

Ding等[17]研究者认为区别常染色体显性遗传性脑桥微动脉病和白质脑病(pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy，PADMAL)与CADASIL的特征性影像学表现是前者常见脑桥损害而少见颞叶损害，但本研究结果显示CADASIL患者也存在相当高的脑桥损害的比例。另外，Rufa等[18]研究表明约50%CADASIL患者MRI上显示脑干损害，其中脑桥更易受累，并且出现双侧脑干受累的CADASIL患者可能预后不良；张巍等[19]研究表明我国CADASIL患者的影像学表现与欧美患者相似，脑桥受累为脑干受累最常见部位，本组研究与之相符。因此，我们认为将脑桥损害作为PADMAL的特征性表现证据不足。

Joutel等[20]报道法国人70%～80%的*Notch3*基因突变发生在第3号和第4号外显子，以外显子4突变最多见。Markus等[21]报道英国CADASIL家族的*Notch3*基因突变中，73%位于第4号外显子，其次位于第3号外显子(8%)。德国研究表明58.3%突变在第4号外显子[22]。国内相关研究表明，*Notch3*基因突变中也是以外显子3和4为主，外显子4突变率最高[13]。本研究中检测结果与上述研究结果相符。

由于本研究为回顾性研究，纳入的病例数较少，并且进行基因检测的患者有限，这些都

表2 影像学、基因及病理汇总表

患者编号	年龄(岁)	磁共振病变受累部位									基因突变位点	病理(GOM沉积)
		额叶白质区	顶叶白质区	颞叶白质区	枕叶白质区	放射冠	底节区	脑干	颞极白质区	颞极血管周围间隙		
NO.1	38			+		+	+	脑桥	双侧+		exon4, C505C/T, arg169cys	+
NO.2	42	+	+	+		+	+	脑桥	双侧+		exon4, C421C/T, arg141cys	+
NO.3	36	+				+	+	脑桥				+
NO.4	43	+	+			+	+					+
NO.5	56	+	+	左+	+	+			左+			+
NO.6	73	+			+	+	+					+
NO.7	51	+	+	右+	+	+	+	脑桥、中脑	右+			+
NO.8	57					+	+			右+		+
NO.9	43	+	+	+	+	+	+	脑桥	双侧+	双侧+	exon3 C425C/T, arg182cys	
NO.10	47	+	+	+	+	+	+	脑桥、中脑			exon4, G546G/A, cys222tyr	
NO.11	40	+	+			+	+	脑桥			exon4, G546G/A, cys222tyr	

注：+：阳性；GOM：嗜锇性颗粒状致密沉积物；exon：外显子；A：腺嘌呤；G：鸟嘌呤；C：胞嘧啶；T：胸腺嘧啶；arg：精氨酸；cys：半胱氨酸；tyr：酪氨酸

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

是本研究的不足之处，为了取得更严谨的数据，有必要进行前瞻性大样本的研究。

致谢：感谢北京中科医学检验所等对基因检测所做的工作。

参考文献

1 André C. CADASIL pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2010, 68:287-299.

2 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.

3 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.

4 Auer DP, Pütz B, Gössl C, et al. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy:MR imaging study with statistical parametric group comparison[J]. Radiology, 2001, 218:443-451.

5 O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL[J]. Neurology, 2001, 56:628-634.

6 Hugues C, Anne J, Martin D. CADASIL[J]. Lancet Neurol, 2009, 8:643-653.

7 Dichgans M, Mayer M, Uttner I. The phenotypic spectrum of CADASIL:clinical findings in 102 cases[J]. Ann Neurol, 1998, 44:731-739.

8 Uchino M. CADASIL[J]. Brain Nerve, 2008, 60:1224-1234.

9 Bohlega S, Al Shubili A, Edris A, et al. CADASIL in Arabs:clinical and genetic findings[J]. BMC Med Genet, 2007, 8:67.

10 Stam AH, Haan J, van den Maagdenberg AM. Migraine and genetic and acquired vasculopathies[J]. Cephalalgia, 2009, 29:1006-1017.

11 Agostoni E, Rigamonti A. Migraine and small vessel diseases[J]. Neurol Sci, 2012, 33 Suppl 1:S51-54.

12 王韵, 洪道俊, 赵丹华, 等. 中国26个常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病家系的临床和影像学特点及与其他国家患者的对比[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43:697-701,

13 Wang Z, Yuan Y, Zhang W, et al. *Notch3* mutations and clinical features in 33 mainland Chinese families with CADASIL[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82:534-539.

14 Chabriat H, Levy C, Taillia H, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL[J]. Neurology, 1998, 51:452-457.

15 Dichgans M, Filippi M, Brüning R, et al. Quantitative MRI in CADASIL:correlation with disability and cognitive performance[J]. Neurology, 1999, 52:1361-1367.

16 周茂义, 王滨. CADASIL的MRI特征及其病理解剖学基础[J]. 国外医学•临床放射学分册, 2006, 29:25-28.

17 Ding XQ, Hagel C, Ringelstein EB, et al. MRI features of pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy(PADMAL)[J]. Neuroimaging, 2010, 20:134-140.

18 Rufa A, Cerase A, Monti L. Acute vestibular syndrome in a patient with cerebral autosomal dominant leukoencephalopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy(CADASIL)[J]. Neurol Sci, 2008, 271:211-213.

19 张巍, 吕鹤, 王朝霞, 等. 5个CADASIL家族的核磁共振改变特点[J]. 中风与神经疾病杂志, 2005, 22:135-137.

20 Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of *Notch3* mutations in CADASIL patients[J]. Lancet, 1997, 350:1511-1515.

21 Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL[J]. Neurology, 2002, 59:1134-1138.

22 Monet-Leprêtre M, Bardot B, Lemaire B. Distinct phenotypic and functional features of CADASIL mutations in the Notch3 ligand binding domain[J]. Brain, 2009, 132:1601-1612.

【点睛】

本组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病例近半数有头痛症状，磁共振成像显示脑桥是脑干受累最常见部位，基因突变多为*Notch3*基因外显子4位点突变。

（收稿日期：2013—01—08）

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net