

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.019

罕见病例

## 常染色体显性遗传脑动脉病伴皮质下梗死及白质脑病 一家系报道并文献复习

崔琪, 彭瀚霖, 阮华耀, 杨素娟



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82101415); 广东省创新训练项目(202310573040); 广州市科技计划项目(2023A04J1135)

作者单位: 510080 广东广州, 广东药科大学附属第一医院神经内科(崔琪、彭瀚霖、杨素娟); 广东药科大学(阮华耀)

通信作者: 杨素娟, E-mail: yangrui490750@163.com

【摘要】 报道一家系 3 例常染色体显性遗传脑动脉病伴皮质下梗死及白质脑病(CADASIL)患者, 其中 2 例患者通过全外显子测序分析发现同为 NOTCH3 基因第 4 号外显子(p.Cys222Ser)存在 c.665G>C 杂合错义突变。文章对其诊治经过进行报道并进行文献复习。

【关键词】 常染色体显性遗传脑动脉病伴皮质下梗死及白质脑病; 腔隙性脑梗死; 脑小血管病; 情感障碍

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 B

**Case of one family with autosomal dominant cerebral arteriopathy with subcortical infarction and leukoencephalopathy and literatures review** Cui Qi\*, Peng Hanlin, Ruan Huayao, Yang Sujuan.\* Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangdong, Guangzhou 510080, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82101415); Guangdong Innovation Training Project (202310573040); Guangzhou Science and Technology Plan Project (2023A04J1135)

Corresponding author: Yang Sujuan, E-mail: yangrui490750@163.com

【Abstract】 This article reports three cases from one family with Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). Whole-exome sequencing analysis revealed that two of the patients carried the same heterozygous missense mutation c.665G>C (p.Cys222Ser) in exon 4 of the NOTCH3 gene. The diagnosis and treatment process are described, and a literature review is provided.

【Key words】 Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; Lacunar infarction; Cerebral small-vessel disease; Psychological disorder

先证者, 女, 52 岁, 因“右侧肢体无力 4 年余, 加重 28 h”于 2023 年 11 月 10 日收入院。患者 4 年前开始出现反复右侧肢体无力的症状, 至当地医院完善头部 MR 检查见脑干、双侧基底节、丘脑、侧脑室旁及半卵圆中心多发软化灶和缺血性梗死灶, 脑白质疏松, 诊断为“多发腔隙性脑梗死”。遂予“硫酸氢氯吡格雷 75 mg, 每天 1 次+阿托伐他汀钙片 10 mg, 每晚 1 次”抗血小板、调脂治疗。28 h 前患者感右侧肢体无力较前加重, 表现为行走不能, 抓握无力, 同时伴有右侧肢体麻木, 症状持续不缓解, 遂来就诊。自发病以来, 患者易情绪低落, 烦躁, 心慌, 疲乏, 少语, 纳差, 睡眠差, 早醒。既往无高血压、糖尿病、高脂血症等脑血管病危险因素; 无吸烟史、嗜酒史; 否认既往偏头痛病史。入院查体: 一般情况好, 系统检查未发现明显异常。神经系统查体: 神志清楚, 言语清晰, 计算力及记忆力下降, 右侧鼻唇沟变浅, 伸舌右偏; 右上肢肌力 V 级, 右下肢肌力 IV 级, 右侧肢体肌张力偏高, 右侧 Babinski 征阳性, 右侧指鼻及跟膝胫试验欠稳准; 右侧偏身针刺觉减退。实验室检查: 血脂、尿酸、同型半胱氨酸、凝血功能未见明显异常。颈部血管 B 型超声、脑及

心脏彩色超声、心电图检查均无明显异常。头颅 MR 示左侧基底节区—放射冠见小斑片状病灶, 呈长 T1WI 长 T2WI, DWI 高信号, ADC 值减低, 双侧外囊、侧脑干、基底节区、半卵圆中心、侧脑室前后角旁、大脑各叶及丘脑均有弥漫性白质病变, SWI 序列未见明显含铁血黄素沉积(图 1)。头颅 MRA 检查示各脑血管管腔未见明显狭窄及扩张, 未见明显动脉粥样硬化。

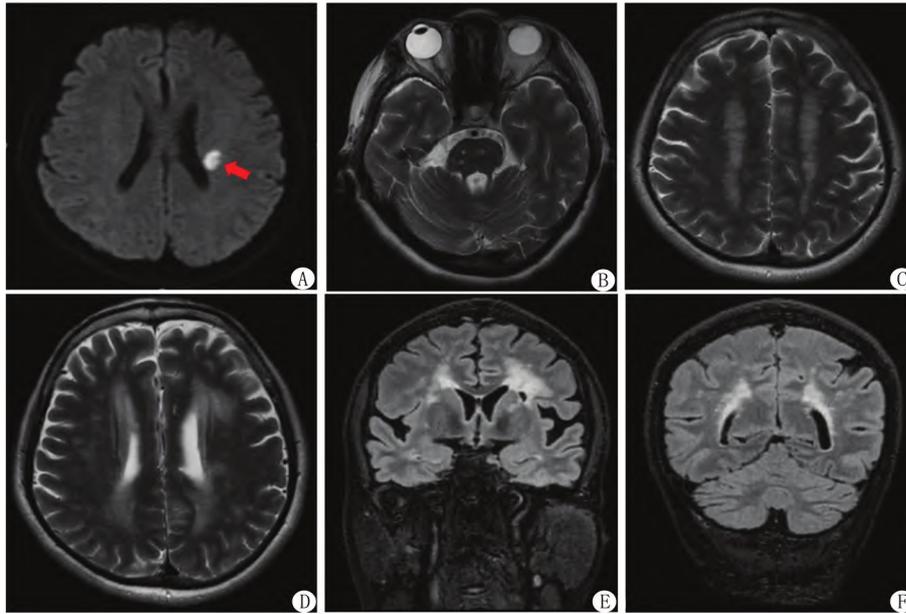
患者入院时, 美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分 2 分(其中右下肢运动 1 分, 感觉 1 分); 心理量表评分: 抑郁筛查量表(Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)评分 16 分, ZUNG 抑郁自测量表评分 58.75 分, 汉密尔顿抑郁量表得分 38 分, 广泛性焦虑障碍量表(General Anxiety Disorder-7, GAD-7)评分 11 分, ZUNG 焦虑自测量表评分 52.5 分, 汉密尔顿焦虑量表评分 24 分, 结合患者的症状和量表评分, 考虑患者可能存在中至重度抑郁及轻至中度焦虑。蒙特利尔认知评估量表评分为 15 分, 主要为记忆、计算和执行能力受损。采用常染色体显性遗传脑动脉病伴皮质下梗死及白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with

subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) 量表<sup>[1]</sup>对先证者进行评估,评分为 19 分,提示可疑 CADASIL。为明确诊断对家系成员进行全外显子测序分析,结果显示先证者及其弟弟均为 NOTCH3 基因第 4 号外显子(p.Cys222Ser)存在 c.665G>C 杂合错义突变(图 2)。明确诊断:CADASIL。

患者入院当日夜间病情加重,右侧肢体无力加重,右下肢肌力Ⅲ级,右上肢肌力Ⅳ级,予丁苯酞改善脑部侧支循环、依达拉奉右莰醇清除氧自由基、胞磷胆碱钠注射液营养神经、丹红注射液活血化瘀、康复锻炼等综合治疗,患者右侧肢体无力较前好转出院,出院时 NIHSS 评分为 1 分(感觉 1 分)。出院后

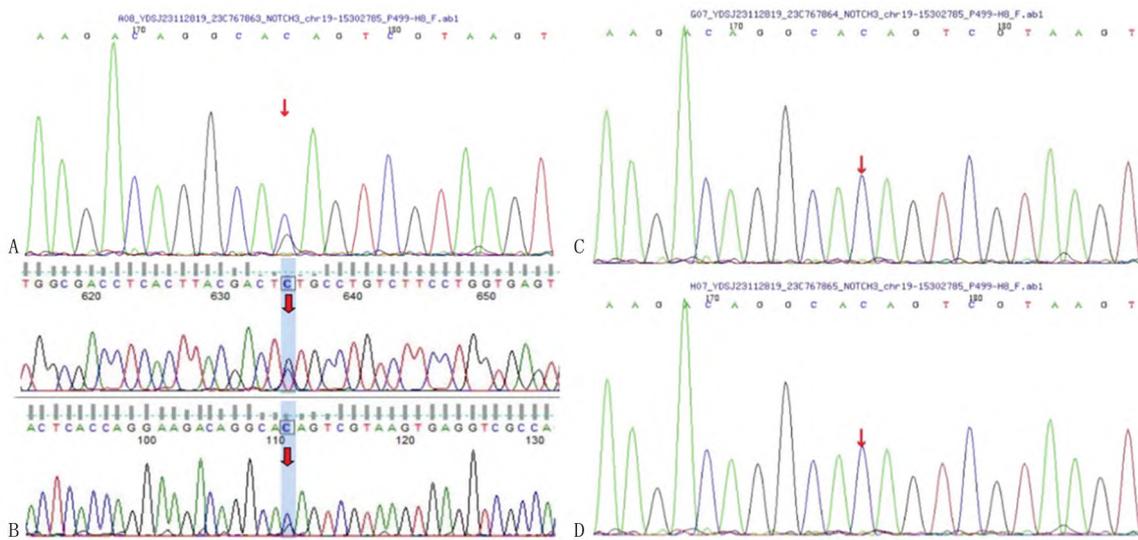
90 d随访患者右侧肢体乏力无明显加重,但仍伴有麻木、肢体僵硬等不适,且存在明显抑郁焦虑情绪。

家系调查:患者家系共 3 代 7 人。患者弟弟(Ⅱ 2),48 岁,46 岁开始出现左侧肢体无力,行走欠稳,偶有头晕,饮水稍呛咳,诊断为脑梗死,经对症治疗后症状无明显缓解,48 岁出现双下肢乏力伴麻木,当地医院头颅 MR 提示双侧颞极、外囊、基底节区、丘脑多发腔隙性脑梗死,双侧大脑各叶弥漫性散在白质病变,经全外显子测序分析示:NOTCH3 基因第 4 号外显子(p.Cys222Ser)存在 c.665G>C 杂合错义突变,与先证者基因检测结果一致。先证者父亲(Ⅰ 1)55 岁发生脑梗死,具体诊疗不



注:A.左侧侧脑室旁 DWI 上见小片状异常信号;B.脑干见多发点状异常信号;C.双侧半卵圆中心弥漫脑白质病变;D.双侧侧脑室旁弥漫脑白质病变;E、F.冠状位可见双侧对称侧脑室旁脑白质病变。

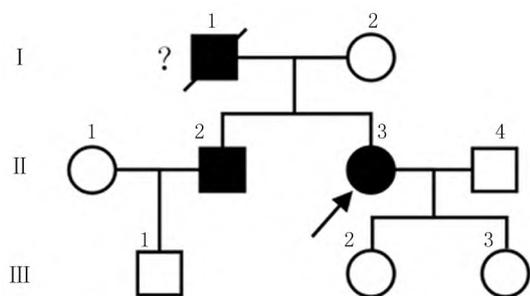
图 1 先证者头部 MR 表现



注:A.先证者;B.先证者弟弟;C.先证者大女儿;D.先证者二女儿。

图 2 家系成员基因检测结果

详,60 岁因再发脑梗死去世,未完善基因检测。先证者母亲 (I 2) 既往有卒中病史,发病年龄为 72 岁,经诊断脑梗死 TOAST 分型为大动脉粥样硬化型;患者的 2 个女儿及外甥(其弟的儿子)无任何临床症状,并经全外显子基因测序,结果显示正常。其余家族成员无特殊。家系图见图 3。



注:□正常男性;○正常女性;■男性患者;●女性患者;↗先证者;/死亡;? 疑似患者。

图 3 先证者家系图谱

讨论 CADASIL 是一种具有代表性的遗传性脑小血管病,且目前已明确其致病基因<sup>[2]</sup>。根据现有的流行病学数据,其患病率约为 5/10 万<sup>[3]</sup>,全球已经鉴定出超过 190 种不同的突变型。大多数突变位于 2~24 号外显子,其中以 3 号和 4 号外显子最为常见,其次是 11 号外显子<sup>[4]</sup>。本文报道了一个通过基因检测确诊为 Notch3 基因 5 号外显子杂合突变的中国 CADASIL 家系。

患者在住院期间表现出显著的抑郁症状,予氟哌噻吨美利曲辛片+草酸艾司西酞普兰片抗抑郁及助眠治疗,但治疗效果欠佳。情感障碍通常发生在 CADASIL 的治疗过程中,Wijeratne 等<sup>[5]</sup>研究发现,脑组织在缺氧和缺血的状态下会触发炎症反应,加重细胞的氧化应激和凋亡,从而导致神经细胞受损,进一步引发神经元活动的异常和神经递质释放的失衡,最终可能导致抑郁等情感障碍,血管性抑郁症的发病机制涉及多个方面,其中心血管系统和神经系统之间存在复杂的相互作用<sup>[6]</sup>。CADASIL 通过其特定的遗传突变,为科研人员提供了一个独特的研究视角,更好地理解血管性抑郁症的病理生理过程,使得 CADASIL 成为了研究血管性抑郁症的理想模型之一。

基因检测是确诊 CADASIL 的核心方法,通过基因测序检测 Notch3 基因的致病性变异,可明确诊断。对于有家族史的患者,基因检测还可用于筛查无症状携带者。该 CADASIL 患者存在 Notch3 基因 c.665G>C 杂合错义突变, p. Cys222Ser 位于 EGF5 区,这种变异使得 EGF5 区的半胱氨酸残基从偶数变为奇数,进而干扰了配体之间的相互作用,最后导致了蛋白质功能的异常。病理学诊断的金标准是通过电镜观察到小动脉平滑肌细胞表面沉积的嗜铁性颗粒物质 (GOM)。皮肤或脑组织活检(如脑组织标本)可用于检测 GOM,但皮肤活检的敏感度较低(约 50%),需结合基因检测提高准确性<sup>[7]</sup>。头部 MR 是 CADASIL 重要的影像学诊断方法,主要表现为双侧颞极、外囊、大脑半球皮质下、半卵圆中心、侧脑室周围广泛对称分布的点片状或弥漫性脑白质长 T1 长 T2 信号,即脑白质高信号 (white

matter hyperintensity, WMH),多发腔隙性梗死灶和脑微小出血。其中外囊和颞极白质的病变高度提示 CADASIL<sup>[8]</sup>。本例患者表现出双侧外囊的白质病变,但并没有累及双侧颞极。这可能是由于不同个体之间存在疾病表现的变异性,或者是因为患者尚处于疾病的早期阶段。在诊断中,还需要和其他一些遗传性脑小血管病进行比较和鉴别,如 MELAS 综合征、Fabry 病、脑淀粉样血管病等遗传性疾病。同时,也要排除高血压、糖尿病等造成的散发性小血管病变;部分患者需通过脑脊液检查(如正常结果可排除感染性脑炎)或凝血功能检测辅助鉴别。

目前尚无针对 CADASIL 明确且有效的治疗手段,其核心治疗策略包括卒中的二级预防以及对症疗法,如缓解偏头痛、治疗脑卒中以及减轻认知功能损伤等。本例患者接受的二级预防治疗并未成功避免卒中和 TIA 的反复发作,这也突显了 CADASIL 特殊发病机制对二级预防带来的挑战。近些年针对 CADASIL 的生长因子疗法、免疫疗法和基因疗法的研究逐渐深入<sup>[9]</sup>。生长因子疗法采用生物活性分子来刺激细胞的生长、分化和修复<sup>[10]</sup>。这种治疗方法结合了干细胞因子和粒细胞集落刺激因子的补充,以促进血管平滑肌和其他血管神经单元的功能<sup>[11]</sup>。研究发现,CADASIL 与一些关键的蛋白质存在紧密的联系,这其中也涵盖了 Notch3 蛋白<sup>[12]</sup>。在 CADASIL 患者体内,Notch3 蛋白的异常活化导致了血管内皮细胞功能的异常<sup>[13]</sup>。因此,利用免疫治疗方法来研发针对这些异常活化蛋白质的抗体,有助于恢复血管内皮细胞的正常功能。目前,研究人员已经成功研制出一系列针对 Notch3 蛋白的抗体,并已在动物实验模型中进行了初步验证。利用靶向 Notch3 蛋白不同结构域的抗体,来介导 Notch3 突变蛋白的清除或激活 NOTCH 信号通路,可以显著降低 CADASIL 相关的脑血管病变和神经损伤的风险<sup>[14]</sup>。此外,这些抗体还显示出对其他 CADASIL 相关蛋白质的特异性,并能够通过抑制这些蛋白的异常激活来改善疾病症状。基因疗法通过反义寡核苷酸来诱导 Notch3 蛋白中突变的外显子跳跃,从而生成一个完全正常的 Notch3 蛋白<sup>[15]</sup>。另外,已有学者研发了用于基因编辑和基因传输的各种工具与技术。如 CRISPR-Cas9 系统可提供精确调整细胞基因组的能力,这其中也涵盖了 Notch3 基因<sup>[16]</sup>。这种技术可以通过剪切和修复 DNA,有望纠正 Notch3 基因的突变,并恢复其正常功能。本例患者存在脑小血管多发的受损,考虑到患者的具体病情,可采用生长因子疗法作为治疗手段,并与干细胞疗法相结合。干细胞可以分化成多种细胞类型,如血管平滑肌细胞和其他血管神经单元。这种综合治疗方法可以通过手术或注射的方式进行,其中手术通常涉及将干细胞直接植入受损区域,而注射则可以通过静脉注射或局部注射的方法,将干细胞和生长因子输送到受损区域。通过增加更多的前体细胞来修复受损的组织,从而激活体内修复机制,提高血管的弹性和反应性。然而,需要注意的是,这些综合治疗方法仍处于研究阶段,尚未广泛应用于临床实践。

总之,当中青年患者在疾病过程中出现如反复的偏头痛、缺血性脑卒中、性格改变及精神症状等一种或多种临床表现的组合,影像学检查显示有明显的特征性表现时,应当考虑到 CADASIL,以降低误诊和漏诊的风险。如何在患者出现严重的

症状前做出准确的诊断依然是一个具有挑战性的问题。

参考文献

[1] Pescini F, Nannucci S, Bertaccini B, et al. The cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) Scale: A screening tool to select patients for NOTCH3 gene analysis[J]. *Stroke*, 2012, 43(11):2871-2876. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.665927.

[2] 令晨,王朝霞,袁云. 常染色体显性遗传脑动脉病伴皮质下梗死及白质脑病的发病机制研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(4):399-403. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210413-00260.

[3] 张翌, 吴志英. 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的发病机制及治疗研究进展[J]. *遗传*, 2023, 45(7):568-579. DOI: 10.16288/j.yczs.23-023.

[4] 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(5):534-539. DOI: 10.1136/jnnp.2010.209247.

[5] Wijeratne T, Sales C. Understanding why post-stroke depression may be the norm rather than the exception: The anatomical and neuroinflammatory correlates of post-stroke depression[J]. *Clin Med*, 2021, 10(8):1674. DOI:10.3390/jcm10081674.

[6] Matsuno H, Tsuchimine S, O'Hashi K, et al. Association between vascular endothelial growth factor-mediated blood-brain barrier dysfunction and stress-induced depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(9):3822-3832. DOI:10.1038/s41380-022-01618-3.

[7] Tikka S, Mykkanen K, Ruchoux MM, et al. Congruence between NOTCH3 mutations and GOM in 131 CADASIL patients[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 4):933-939. DOI:10.1093/brain/awn364.

[8] Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, et al. 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(1):41. DOI:10.1186/s12916-017-0778-8.

[9] Manini A, Pantoni L. CADASIL from bench to bedside: Disease models and novel therapeutic approaches[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6):2558-2573. DOI:10.1007/s12035-021-02282-4.

[10] 张凡,肖健. 与细胞外基质具有超亲和力的生物工程化因子血管内皮生长因子 A 和血小板衍生生长因子 BB 及肝素结合表皮生长因子的三联疗法可促进 1 型糖尿病小鼠的创面愈合[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022, 38(7):628. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2022.07.101.

[11] Liu XY, Gonzalez-Toledo ME, Fagan A, et al. Stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor exhibit therapeutic effects in a mouse model of CADASIL[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 73:189-203. DOI:10.1016/j.nbd.2014.09.006.

[12] Gorukmez O, Gorukmez O, Topak A, et al. NOTCH3 variants in patients with suspected CADASIL[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2023, 26(4):484-490. DOI:10.4103/aian.aian\_989\_22.

[13] Machuca-Parra AI, Bigger-Allen AA, Sanchez AV, et al. Therapeutic antibody targeting of Notch3 signaling prevents mural cell loss in CADASIL[J]. *Exp Med*, 2017, 214(8):2271-2282. DOI:10.1084/jem.20161715.

[14] Ghezali L, Capone C, Baron-Menguy C, et al. Notch3ECD immunotherapy improves cerebrovascular responses in CADASIL mice[J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(2):246-259. DOI:10.1002/ana.25284.

[15] Oliveira DV, Coupland KG, Shao W, et al. Active immunotherapy reduces NOTCH3 deposition in brain capillaries in a CADASIL mouse model[J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(2):e16556. DOI: 10.15252/emmm.202216556.

[16] Ahn Y, An JH, Yang HJ, et al. Blood vessel organoids generated by base editing and harboring single nucleotide variation in Notch3 effectively recapitulate CADASIL-related pathogenesis[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(11):9171-9183. DOI:10.1007/s12035-024-04141-4. (收稿日期:2024-12-04)

(上接 1121 页)

[18] Yin Y, Nie W, Tang ZQ, et al. Flavonoid-rich extracts from Chujun (asteraceae chrysanthemum l.) alleviate the disturbance of glycolipid metabolism on type 2 diabetic mice via modulating the gut microbiota[J]. *Foods*, 2025, 14(5):765-787. DOI: 10.3390/foods14050765.

[19] Fang T, Ma C, Zhang Z, et al. Roxadustat, a HIF-PHD inhibitor with exploitable potential on diabetes-related complications[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1088288. DOI: 10.3389/fphar.2023.1088288.

[20] Mäkinen S, Sree S, Ala-Nisula T, et al. Activation of the hypoxia-inducible factor pathway by roxadustat improves glucose metabolism in human primary myotubes from men[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(9):1943-1954. DOI: 10.1007/s00125-024-06185-6.

[21] Fang T, Ma C, Yang B, et al. Roxadustat improves diabetic myocardial injury by upregulating HIF-1 $\alpha$ /UCP2 against oxidative stress[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24(1):67-84. DOI: 10.1186/s12933-025-02601-2.

[22] 张琳萍,姚筱,朱燕亭,等.基于 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路沉默 miR-21 对糖尿病肾病大鼠的干预效果[J]. *河北医药*, 2023, 45(19):2891-2894, 2900. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2023.19.002.

[23] 岳树香,甄云凤,霍丽梅.木丹颗粒联合西医常规治疗早期糖尿病肾病临床疗效及对患者 Toll 样受体 4/核因子  $\kappa$ B/转化生长因子  $\beta$ 1/Smad 信号通路的影响[J]. *河北中医*, 2020, 42(5):722-726. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2020.05.018.

[24] 谷海林,张效丽,聂鑫,等.水蛭素对糖尿病肾病模型小鼠的作用机制研究[J]. *中国医药科学*, 2024, 14(15):16-19. DOI: 10.20116/j.issn2095-0616.2024.15.04.

[25] Guo M, Gao J, Jiang L, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates renal inflammatory responses in a diabetic nephropathy by suppressing the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17(1):2107-2118. DOI: 10.2147/DDDT.S411211.

[26] Zhang ZT, Deng SM, Chen C, et al. Pterostilbene could alleviate diabetic cognitive impairment by suppressing TLR4/NF- $\kappa$ B pathway through microbiota-gut-brain axis[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(8):3522-3542. DOI: 10.1002/ptr.7827.

[27] Liu K, Gu Y, Pan X, et al. Behenic acid alleviates inflammation and insulin resistance in gestational diabetes mellitus by regulating TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Iscience*, 2024, 27(10):111019. DOI: 10.1016/j.isci.2024.111019. (收稿日期:2025-04-07)