



单基因遗传性脑小血管病的研究进展

梁心怡综述, 曾宁鑫, 王涛审核

摘要: 单基因遗传性脑小血管病是一类以脑血管病变为主要特征的遗传性疾病,涵盖了脑皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性脑病、常染色体隐性脑病、*COL4A1*、*COL4A2*相关脑小血管病以及其他罕见类型如视网膜脑白质脑病伴多系统损害和伴钙化与囊变的脑白质病等。这些疾病通常由特定基因突变导致,呈现高度异质性的病理机制和临床表现,包括炎症反应、基因表达异常和微血管病变。影像学表现和生物标志物的进展为早期诊断提供了新方法,而治疗方面涵盖干细胞疗法、免疫疗法、基因编辑和分子靶向治疗等多种策略。然而,针对不同病种的个性化治疗方案仍需进一步研究。本综述重点汇总了近年来单基因遗传性脑小血管病在发病机制、临床表现、诊断及治疗进展方面的重要研究成果,为未来的研究和临床实践提供指导。

关键词: 脑小血管病; 单基因; 综述

中图分类号: R743 **文献标识码:** A

Research advances in monogenic hereditary cerebral small vessel disease LIANG Xinyi, ZENG Ningxin, WANG Tao. (Department of Neurology, Yichang Central People's Hospital, The First Clinical Medical College of China Three Gorges University, Yichang 443000, China)

Abstract: Monogenic hereditary cerebral small vessel disease (CSVD) is a group of genetic disorders characterized by cerebrovascular lesions, including cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, *COL4A1* and *COL4A2*-related CSVD, and other rare types such as retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations and leukoencephalopathy with calcifications and cysts. These diseases are often caused by specific gene mutations and exhibit highly heterogeneous pathological mechanisms and clinical manifestations, including inflammatory response, abnormal gene expression, and microangiopathy. The advances in imaging findings and biomarkers have provided new methods for early diagnosis, while treatment strategies include stem cell therapy, immunotherapy, gene editing, and molecular targeted therapy. However, further studies are needed to develop individualized treatment regimens for different subtypes. This article reviews the important advances in the pathogenesis, clinical features, diagnostic methods, and treatment modalities of monogenic hereditary CSVD in recent years, in order to provide guidance for future research and clinical practice.

Key words: Cerebral small vessel disease; Monogenic; Review

遗传性脑小血管病是一类由基因突变引起的脑微循环障碍性疾病,主要累及小动脉、微动脉、毛细血管及小静脉。这些疾病通常表现为脑卒中、认知功能障碍、情感障碍以及其他神经系统症状,是导致老年人群脑卒中和痴呆的重要原因之一。近年来,通过分子遗传学技术的进步,科学家已鉴定出多种与脑小血管病相关的基因突变,包括 *NOTCH3* [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) 相关], *HTRA1* 与 [伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病 (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL) 相关], *COL4A1*、*COL4A2* 及 *TREX1* 等。这些基因的功能缺陷或异常表达不仅揭示了疾病的潜在病理机制,还为精准医学的实施提供了理论支持。

在影像学研究方面,占用核磁共振成像被广泛用于评估白质病变、腔隙性脑梗死及脑微出血等特征。这些特异性影像学标志物对早期诊断和疾病监测具有重要意义。此外,随着基因检测技术的普及,越来越多的隐性和显性遗传性脑小血管病得以确诊,为疾病的基因型-表型研究奠定了基础。尽管如此,目前在疾病的分子机制、早期诊断及个性化治疗等方面仍存在诸多挑战,这也是遗传学脑小血管病研究的重点方向。本综述旨在系统总结单基因遗传性脑小血管病的发病机制、临床表现、影像学特征及最新治疗进展,为未来的研究与临床实践提供参考。

收稿日期:2025-07-20;修订日期:2025-09-15

基金项目:国家自然科学基金项目(81801068);宜昌市医疗卫生研究项目(A24-2-001)

作者单位:(三峡大学第一临床医学院宜昌市中心人民医院神经内科,湖北宜昌443000)

通信作者:王涛, E-mail:taowang0210@163.com

1 伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传病

1.1 发病机制

1.1.1 内质网应激与免疫病理 Panahi 等^[1]的研究表明,内质网应激在 CADASIL 的病理过程中发挥重要作用,该过程不仅加剧了细胞内的 NOTCH3 受体错误折叠,还诱导了免疫系统的激活,导致补体系统介导的血管炎症反应。

1.1.2 电生理异常与缺血敏感性 有学者对 CADASIL 患者进行电生理分析后发现了钾离子通道数量(Kv)异常。这一改变会直接影响血管平滑肌收缩能力,增强脑组织对缺血性损伤易感性,解释了 CADASIL 患者在轻度缺血事件后也会出现严重神经功能障碍的原因^[2]。

1.1.3 NOTCH3 聚集负荷 既往的研究已经表明,NOTCH3 蛋白不同位置的突变对临床表型有不同影响。Gravesteijn 等^[3]发现,EGFr1-6 区域变异患者的 NOTCH3 聚集负荷明显高于 EGFr7-34 变异患者,这可能是基因型与表型之间相关性的潜在机制。

1.2 临床表现

近年来的研究发现,CADASIL 的临床表现具有显著的个体差异。例如,Brice 等^[4]研究发现 CADASIL 患者的认知退化模式存在异质性,Gollion 等^[5]描述了单侧脑白质病变作为 CADASIL 的首发表现,进一步对 CADASIL 临床表现的多样性进行了证实。EGFR 变异位置被认为是目前已知最重要的疾病修饰因子,其次为性别、高血压、糖尿病和吸烟。在最近的一项研究中发现,相较于其他 EGFR 结构域的变异,EGFR10-17 的变异具有较低的卒中风险,这表明突变位置可作为 CADASIL 卒中和脑病的预测因子^[6]。

1.3 影像学特征及诊断

CADASIL 的 MRI 可见脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、多发的腔隙性脑梗死、微出血及扩大的血管周围间隙,其中颞极、外囊及额上回的 WMH 被认为是本病的特征性影像学改变。然而最近的研究表明,部分携带 NOTCH3 突变的家族成员即使超过 50 岁,仍可能表现出正常的脑 MRI 和皮肤活检结果^[7],这提示常规影像学可能无法完全检测出早期或非典型的 CADASIL 病例。Taniguchi 等^[8]发现特定的影像学特征可以预测 CADASIL 患者认知功能的受损程度。十字征(hot cross bun sign)被认为是另一种可以提示 CADASIL 的影像学特征,这

种标志通常见于小脑损伤患者^[9]。7T-MRI 技术分析提示 CADASIL 患者的白质高信号与小血管功能障碍密切相关,这有助于早期诊断和治疗^[10]。

1.4 生物标志物

脑微出血(cerebral microbleed, CMB)和胼胝体中的 WMH 均独立相关于临床严重程度,可作为病情进展的预测指标^[11,12]。一项前瞻性队列研究显示,血浆神经丝蛋白轻链(neurofilament light chain, NFL)和神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)在预测 CADASIL 患者卒中风险方面具有重要价值,这些生物标志物的变化可用于鉴别和预测脑出血事件^[13]。

1.5 治疗进展

1.5.1 干细胞与生长因子 既往研究证明了联合干细胞因子(stem cell factor, SCF)和粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)治疗可有效减少小鼠模型中小血管血栓形成。PING 等^[14]在此基础上进一步发现了 SCF+G-CSF 疗法在 CADASIL 微血管缺血神经保护中的作用。

1.5.2 免疫疗法 Oliveira 等^[15]首次通过主动免疫疗法减少了小鼠脑毛细血管中 NOTCH3 蛋白的沉积,这为开发基于免疫调节的治疗方法提供了新的方向。

1.5.3 基因疗法 基于外显子跳跃的基因疗法已经成 CADASIL 治疗的前沿研究领域。Gravesteijn 等^[16]发现自然发生的 NOTCH3 外显子跳跃可减轻蛋白质聚集和病情严重程度,为基因治疗提供了新的方向。除此以外,有研究通过使用腺嘌呤碱基编辑器成功修复了 CADASIL 患者诱导多能干细胞(hiPSCs)和血管类器官中的点突变,表明基因编辑技术可能成为未来 CADASIL 个性化治疗的关键工具^[17]。

2 伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传病

2.1 发病机制

有研究者于 2022 年首次通过利用动物模型对其发病机制进行了研究,发现 HTRA1 突变会引发血管平滑肌细胞的破坏,尤其是通过影响转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的调节通路来破坏血管稳态,这一机制被认为是 CARASIL 疾病发展的核心^[18]。

2.2 临床表现与诊断

鉴于 CARASIL 的罕见性,目前的研究多以病例

报告为主。一项2023年的病例报道指出,腰椎疾病和早发性秃顶作为CARASIL的早期症状,可为该病的早期诊断提供线索^[19]。CARASIL由高温需求丝氨酸蛋白酶A1(*HTRA1*)基因纯合突变引起,其杂合突变通常仅表现为轻度的不典型临床症状。但2023年报道的1例杂合突变患者表现出了CARASIL的所有典型特征,临床症状严重且进展迅速^[20]。最近报告的另一例症状携带者也表现为CARASIL典型症状,并伴有视网膜微血管病变,这进一步加深了我们对CARASIL的认识^[21]。

2.3 治疗策略

该病尚无特定治疗方案,目前主要以提供遗传咨询、预防缺血性卒中再发以及其他支持治疗为主。坎地沙坦(Candesartan)是一种血管紧张素II受体拮抗剂,在CARASIL小鼠模型中能够有效延缓血管病变的进展,保护脑血管功能为未来药物治疗提供了理论基础^[22]。

3 COL4A1、COL4A2相关性脑小血管病

3.1 发病机制

Yamasaki等^[23]发现,中年小鼠相较于青年小鼠的血管反应性变差,该现象提示存在年龄依赖性脑血管功能不良。在这项研究中,*COL4A1*、*COL4A2*突变损害TGF- β 信号通路并导致瞬时受体电位M4型(transient receptor potential melastatin 4, TRPM4)通道功能障碍,从而引发肌浆网应激和钙离子信号紊乱,揭露了TRPM4离子通道在年龄相关血管功能障碍中的重要作用。另外,Mao等^[24]研究表明,纤维连接蛋白1(fibronectin 1)可能是该疾病的重要遗传修饰因子,这提示了胶原与基质成分间的相互作用对血管稳定性的调节作用。

3.2 临床表现

COL4A1、*COL4A2*突变可在胎儿期导致严重的脑实质内出血及多灶性脑梗死,进而引发后续的颅内出血、脑积水以及其他神经系统发育异常。最新的研究数据显示,在提示脑损伤的胎儿或新生儿病例中,约28%存在相关的*COL4A1*、*COL4A2*突变^[25]。

3.3 治疗策略

3.3.1 分娩管理 *COL4A1*、*COL4A2*变异被认为是胎儿脑出血最常见的遗传因素,在进行胎儿脑出血病因学调查时可进行该基因的筛查^[26]。Itai^[27]等对已确诊的*COL4A1*、*COL4A2*致病性变异患者的产前临床特征进行回顾分析后认为,当胎儿超声提示脑室肿大,且伴有胎儿生长受限或小脑异常时,可

进行*COL4A1*、*COL4A2*基因检测来进行分娩管理。

3.3.2 靶向治疗 2023年,基于诱导性多能干细胞(iPSC)开发的*COL4A1*、*COL4A2*小血管病模型能够模拟突变胶原蛋白对脑小血管的病理影响,并揭示了基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)在该病变中的重要作用^[28]。有研究者证明了调节TGF- β 信号转导有助于减少*COL4A1*突变小鼠模型中的眼部前房发育不良的症状,并对脑血管损伤具有一定的保护作用,可用于探索针对TGF- β 的靶向治疗^[29]。

4 视网膜血管病伴白质脑病和多系统损害

4.1 发病机制

目前认为*TREX1*突变可能导致血管壁炎症和损伤,进而引发血管内皮细胞的凋亡和纤维化,加速脑小血管病变和视网膜血管病变。有实验将视网膜血管病伴白质脑病和多系统损害(retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations, RVCL-S)转基因敲入小鼠后观察到了显著的血管病变和早期死亡率,进一步验证了该突变引发的血管病理机制^[30]。Ford^[31]等通过多模态MRI技术研究发现白质氧提取分数(oxygen extraction fraction, OEF)逐渐升高,这提示微血管缺血可能是RVCL-S神经系统变性疾病的基础。

4.2 临床表现与诊断

RVCL-S作为一种进行性疾病,在不同患者间的进展速度存在较大差异,临床表现严重程度也各不相同。最近一个中国起源的大型RVCL-S家族的研究中,患者表现出了高临床异质性。不同家族成员在发病年龄、临床症状及病情进展上存在显著差异,提示遗传背景和环境因素在疾病表型中的重要作用。另外,肠系膜缺血是他们发现的另一新表型^[32]。

4.3 生物标志物

Hoogveen等^[33]研究发现RVCL-S患者在高碳酸血症条件下的脑血管反应性(cerebrovascular reactivity, CVR)显著下降,CVR有望成为早期生物标志物而预测疾病发展。既往NFL和GFAP已经成为脑小血管病的生物标志物,在2024年一项最新的研究中,它们的水平变化可能与RVCL-S疾病进展相关^[34]。

4.4 治疗策略

目前RVCL-S尚无特效治疗方法,Wang等^[35]的研究指出,Crizanlizumab作为一种抗体疗法能够靶向治疗RVCL-S患者的血管炎症,表现出了潜在的临床疗效。

5 法布里病

5.1 发病机制

Yuan等^[36]通过生物信息学方法分析了4种不同GLA突变对 α 半乳糖苷酶A(α -galactosidase A, α -Gal A)结构的影响,发现这些突变会不仅会显著降低酶活性,还会导致细胞内自噬体的积累和自噬功能受损。此外,GLA变体的异常表达会上调溶酶体相关膜蛋白2(LAMP2)的表达,增加溶酶体数量,从而揭示了GLA突变导致法布里病(Fabry disease, FD易感性的分子机制。有研究者在FD大鼠模型中观察到,施旺细胞分泌p11蛋白(S100A10)会通过诱导感觉神经元过度活跃导致疼痛等神经系统症状。这项研究为揭示FD患者神经病理性疼痛的机制提供了新见解^[37]。另外,Choconta等^[38]通过对FD的背根神经节的分析,发现巨噬细胞也参与了FD的病理过程,并且随着年龄的增长,神经免疫反应在疾病进展中的作用愈发明显。

5.2 生物标志物

FD的确诊通常依赖于 α -GalA酶活性检测和GLA基因检测,Lyso-Gb3水平通常用于高危患者的筛查、治疗监测及随访。然而,最新的回顾性研究表明,仅依赖酶活性检测和Lyso-Gb3水平都可能导致女性患者的漏诊。因此,GLA基因分析是目前女性FD的主要诊断方法^[39]。磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可用来定量检测脑白质内微结构损伤,Ulivi等^[40]发现白质损伤与FD的认知和疾病严重程度相关。因此,DTI可能成为监测疾病进展的重要工具。

5.3 治疗策略

FD的治疗方法主要包括酶替代疗法、伴侣疗法、基因疗法、减少底物法以及针对亚细胞区室的策略^[41]。

5.3.1 酶替代疗法 酶替代疗法(enzyme replacement therapy, ERT)在疾病早期应用时效果更佳,不仅能显著改善神经性疼痛和生活质量,还对脑血管病具有一定的保护效应^[42]。Pegunigalsidase α 作为一种新型聚乙二醇化 α -Gal-A酶替代疗法,长期安全性和有效性已被进一步证实^[43]。

5.3.2 分子伴侣疗法 多项开放性研究表明米加司他治疗能够有效改善患者心脏和肾脏功能^[44]。Lyso-Gb3既往被用作药效学生物标志物,但它可能不适用于监测米加司他的治疗反应^[45]。PBX化合物被认为是治疗FD有希望的候选药物,甚至对于不适合米加司他治疗的FD变体也存在一定疗效^[46]。

5.3.3 基因疗法 基因疗法作为一种潜在的根治性疗法,目前主要受限于病毒载体的安全性和问题和非病毒载体的不稳定性及低转染效率。Khan等^[47]的研究展示了慢病毒载体在FD基因治疗中的潜力,进一步验证了基因疗法的有效性。

5.3.4 新兴疗法 Lucearstat和Venglustat已应用至临床,关于其长期有效性和安全性的多个试验正在进行中^[48]。法舒地尔是近年来FD治疗的新候选药物,它通过降低血管内皮细胞中过度激活的SMAD2信号和血小板反应蛋白1(thrombospondin-1, TSP1)水平来增加血管生成因子的表达,减轻血管内皮功能障碍,并在小鼠模型中展现出多系统疗效^[49]。磷脂-聚乙二醇包封的二氧化铈-氧化锆抗氧化纳米颗粒(PEG-CZNPs)被证实能够增强自噬通量,并通过降低动物肾脏组织中Gb3水平,减轻与FD相关的肾损伤。这一发现为开发治疗贮藏性疾病的新药提供了基础^[50]。

6 伴有乳酸酸中毒和卒中样发作的线粒体脑肌病

6.1 发病机制

Lin等^[51]通过建立线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS)神经元模型发现,m. 3243A>G突变的异质性对线粒体的生物能量学和动力学产生显著影响。随着异质性程度的增加,线粒体功能紊乱加剧,导致能量代谢效率显著下降。其他研究对MELAS患者的肌组织进行了转录组学和蛋白质组学分析后发现,参与丝氨酸分解代谢的分子的表达显著上调,这一代谢异常在MELAS病理中发挥重要作用^[52]。Ji等^[53]的研究指出,MELAS相关的m. 5541C>T突变降低了线粒体tRNA(Trp)的稳定性,进而引发线粒体功能的显著障碍。

6.2 临床表现与诊断

认知障碍常在MELAS疾病早期出现,Leaffer等^[54]研究表明,MELAS患者的视觉记忆缺失是其认知功能退化的重要前兆,可能提示m. 3243A>G携带者正在向典型的MELAS表型转化。在MELAS患者卒中样发作(stroke-like episodes, SLE)期间,MRA和CTA检查可以识别颅内血管扩张或狭窄,从而用于新治疗方案的选择上。此外,脑血管的剥离和退行性改变的早期识别可能有助于防治并发症^[55]。

6.3 影像学特征及生物标志物

MELAS影像学具有以下特征性改变:SLE发作

期间头部CT可见大脑的颞、顶、枕叶皮质和邻近皮质下低密度病灶,少数可累及双侧大脑半球,部分还伴有基底节钙化。MRI显示为皮质及皮质下长 T_1 、 T_2 信号,最易累及枕叶、颞叶。急性期DWI多弥散受限,皮质受累呈现“类花边征”。病灶具有进展性、可逆性、多发性以及呈现“此消彼长”的“游走性”改变。头部MRI波谱分析显示病灶区和脑室内脑脊液中高乳酸峰。Guerrero-Molina等^[56]研究发现,MELAS患者脑脊液中的谷氨酸水平升高,而谷氨酰胺水平降低,这可能与线粒体代谢功能障碍相关,为理解疾病特征提供了新思路。

6.4 治疗进展

6.4.1 线粒体疗法 研究表明,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)介导的线粒体转移可显著改善线粒体功能。这种外源性线粒体补充为治疗MELAS中神经功能缺损提供了一种有前景的策略^[57]。

6.4.2 药物治疗 精氨酸补充剂被广泛用于缓解MELAS患者的卒中样发作,目前考虑可能与NO通路、ATP产生和氧化应激均有关^[58]。对于m. 5541C>T突变患者,补充牛磺酸被证实可以恢复线粒体呼吸缺陷,为该类患者提供了潜在的治疗方法^[53]。

6.4.3 基因治疗 Shoop等^[59]开发了一种工程化的mitoARCUS线粒体核酸酶,用于精准消除MELAS相关的m. 3243A>G突变线粒体DNA。研究显示,该方法显著改善了线粒体功能并减少了卒中样发作的频率。

7 伴钙化与囊变的白质脑病

7.1 发病机制

伴钙化与囊变的白质脑病(leukoencephalopathy with calcifications and cysts, LCC)于1996年首次描述,但直到2016年才被确认由SNORD118基因的双等位变异引起。Crow等^[60]的研究表明,SNORD118基因编码的U8小核仁RNA(snoRNA)在核糖体中起重要作用,其突变会导致核糖体功能障碍,从而引发微血管病变。

7.2 影像学表现及诊断

长期随访研究表明,随着LCC的进展,患者脑白质的病变和钙化程度不断加重^[61]。这些影像学表现为疾病的诊断和进展评估提供了重要依据。

7.3 治疗策略

对于伴随囊肿的严重病例,手术干预可见明显疗效^[62]。Scaffei等^[61]研究表明,贝伐珠单抗这种抗

血管生成药物在短期内能够减缓神经功能的恶化,为LCC的治疗提供了新的思路。

8 伴钙化和囊肿的脑视网膜微血管病

8.1 发病机制

Oudrhiri等^[63]研究揭示了伴钙化和囊肿的脑视网膜微血管病(cerebroretinal microangiopathy with calcifications and cysts, CRMCC)患者中端粒不稳定性及DNA修复缺陷的存在。研究表明,CTCI基因突变导致端粒长度缩短及DNA修复能力减弱,解释了CRMCC患者出现的神经变性及其他多系统病变的病理基础。

8.2 临床表现与诊断

CRMCC的研究资料以病例报告为主。2021年的1篇病例报告指出,该疾病可能伴随原发性卵巢功能衰竭,这为CRMCC提供了新的临床表现特征^[64]。在2022年的另1例病例中,1名青少年患者不仅表现出了典型的视网膜脱离,还首次观察到视网膜色素上皮脱离,进一步扩展了该疾病的临床谱系^[65]。

8.3 治疗策略

Sears等^[66]研究了早产婴儿中CRMCC的临床管理,强调了早期干预的重要性,尤其是对视网膜病变的监测与治疗。尽管尚无特效药物,但抗血管生成药物如贝伐珠单抗(bevacizumab),在某些患者中显示出改善神经症状和减缓病情进展的疗效^[61]。

9 遗传性淀粉样脑血管病

9.1 发病机制

遗传性淀粉样脑血管病(hereditary cerebral amyloid angiopathy, HCAA)的典型遗传类型是荷兰型CAA(Dutch-type CAA),其核心病理是 β -淀粉样蛋白在脑血管壁的沉积。这种沉积不仅影响血管结构,还通过改变GABA能突触引发脑部神经元过度活跃,从而加剧脑损伤^[67]。此外,Taylor等^[68]研究发现,CAA疾病早期伴随着A1型活化星形胶质细胞的显著增加。这种细胞通过髓系细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)信号引发局部炎症,加剧病理进程。

9.2 临床表现与诊断

波士顿标准提供了非侵入性诊断CAA的有效手段。近期更新的2.0提升了诊断的敏感性,能够更准确地区分CAA患者和非CAA患者^[69]。

9.3 影像学进展

MRI研究发现,微结构白质损伤与荷兰型HCAA病情的严重程度密切相关。MRI标志物(如白质损伤

和微出血)可长期监测疾病进展,并预测患者的认知功能衰退^[70]。近期,7T FLAIR磁共振成像揭示了一种新型影像学标志物——蛛网膜下腔液高信号(hyperintensities)有助于HCAA的早期诊断与疾病监测^[71]。另外,有研究表明,小脑出血和小脑表层铁质沉积(superficial siderosis)是荷兰型HCAA患者重要的病理特征,提示这些区域可能是淀粉样蛋白沉积的优先部位^[72]。

9.4 生物标志物

既往已知CAA患者脑脊液中A β 38、A β 40、A β 42和A β 43的水平显著下降可用于评估疾病的进展^[73]。而在荷兰型HCAA患者的血浆中,A β 42水平的下降与疾病进展呈现相关性,提示其可以作为HCAA的早期生物标志物^[74]。此外,在最新的一项研究中,HCAA患者血清及脑脊液中的NfL和GFAP水平在疾病早期和晚期均显著升高,这些标志物不仅可以监测疾病进展,还可在无症状携带者中预测神经退行性变的发生^[75]。

9.5 治疗策略

9.5.1 免疫治疗 研究表明,HAE-4抗体(抗人载脂蛋白e抗体)不仅可以减少淀粉样沉积,还能保护脑血管的完整性和功能,展现了潜在的治疗前景^[76]。

9.5.2 药物治疗 Saito等^[77]研究发现,花旗松素(Taxifolin)能够减少A β 蛋白的沉积,并改善脑血管反应性,从而减轻脑损伤,进一步的临床试验有望验证其在CAA患者中的疗效。

10 展望

脑小血管病(cerebral small-vessel disease, CSVD)是导致痴呆和认知障碍的重要原因之一,而基因突变导致的单基因遗传性脑小血管病是它的一个重要分类。截至目前,由于部分遗传性脑小血管病(hereditary cerebral small vessel disease, hCSVD)的病例报告数相对较少,其具体致病基因及发病机制仍待完善。近年来,分子遗传学研究的进展极大地推动了对hCSVD的认识,尤其是在疾病相关基因(如NOTCH3、HTRA1、COL4A1、COL4A2和TREX1)的功能失调及其致病机制方面的理解。然而,目前针对hCSVD的精准诊断和有效治疗仍存在诸多挑战,包括表型异质性、影像学诊断局限性以及治疗选择的缺乏。未来研究应进一步聚焦于基因型与表型的相关性研究、新型生物标志物的开发,以及针对关键病理通路的治疗策略探索。通过多学科的协作,遗传性脑小血管病的早期诊断、精准管理和治疗预后有望得到显著改善,为患者带来更好的生活质量。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 梁心怡负责论文设计、撰写论文;曾宁鑫负责文献收集、论文修改;王涛负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Panahi M, Hase Y, Gallart-Palau X, et al. ER stress induced immunopathology involving complement in CADASIL: implications for therapeutics[J]. Acta Neuropathol Commun, 2023, 11(1): 76.
- [2] Oka F, Lee JH, Yuzawa I, et al. CADASIL mutations sensitize the brain to ischemia *via* spreading depolarizations and abnormal extracellular potassium homeostasis[J]. J Clin Invest, 2022, 132(8): e149759.
- [3] Gravestijn G, Hack RJ, Mulder AA, et al. NOTCH3 variant position is associated with NOTCH3 aggregation load in CADASIL vasculature[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2022, 48(1): e12751.
- [4] Brice S, Reyes S, Jabouley A, et al. Trajectory pattern of cognitive decline in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. Neurology, 2022, 99(10): e1019-e1031.
- [5] Gollion C, Morel H, Bonneville F. Unilateral leukoencephalopathy revealing cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. Ann Neurol, 2022, 91(6): 889-890.
- [6] Cho BPH, Jolly AA, Nannoni S, et al. Association of NOTCH3 variant position with stroke onset and other clinical features among patients with CADASIL[J]. Neurology, 2022, 99(5): e430-e439.
- [7] Hack RJ, Gravestijn G, Cerfontaine MN, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy family members with a pathogenic NOTCH3 variant can have a normal brain magnetic resonance imaging and skin biopsy beyond age 50 years[J]. Stroke, 2022, 53(6): 1964-1974.
- [8] Taniguchi A, Shindo A, Tabei KI, et al. Imaging characteristics for predicting cognitive impairment in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 876437.
- [9] Ling C, Yan H, Yuan Y, et al. Hot cross bun sign in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. Stroke, 2023, 54(4): e155-e156.
- [10] van den Brink H, Kopezak A, Arts T, et al. CADASIL affects multiple aspects of cerebral small vessel function on 7T-MRI[J]. Ann Neurol, 2023, 93(1): 29-39.
- [11] Ling C, Bai L, Guo Y, et al. Massive microbleeds in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. Stroke, 2023, 54(12): e496-e497.
- [12] Ouin E, Dimitrovic A, Grosset L, et al. White matter hyperintensities of the corpus callosum are associated with clinical severity in CADASIL[J]. Stroke, 2023, 54(4): e138-e141.
- [13] Chen CH, Cheng YW, Chen YF, et al. Plasma neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein predict stroke in CADASIL[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 124.
- [14] Ping S, Qiu X, Gonzalez-Toledo ME, et al. Stem cell factor in combination with granulocyte colony-stimulating factor protects the brain from capillary thrombosis-induced ischemic neuron loss in a mouse model of CADASIL[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 627733.
- [15] Oliveira DV, Coupland KG, Shao W, et al. Active immuno-

- therapy reduces NOTCH3 deposition in brain capillaries in a CADASIL mouse model [J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(2): e16556.
- [16] Gravesteijn G, Dauwerse JG, Overzier M, et al. Naturally occurring NOTCH3 exon skipping attenuates NOTCH3 protein aggregation and disease severity in CADASIL patients [J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(11): 1853-1863.
- [17] Wang J, Zhang L, Wu G, et al. Correction of a CADASIL point mutation using adenine base editors in hiPSCs and blood vessel organoids [J]. *J Genet Genomics*, 2024, 51(2): 197-207.
- [18] Li C, Wang X, Jing W, et al. HtrA1L364P leads to cognitive dysfunction and vascular destruction through TGF- β /Smad signaling pathway in CARASIL model mice [J]. *Brain Behav*, 2022, 12(8): e2691.
- [19] Al Nidawi F, Wael M, Alkhatir N, et al. When recurrent strokes, back pain, and alopecia constitute a hereditary cause of small-vessel disease, CARASIL in an Arabic woman [J]. *Neurologist*, 2023, 28(4): 262-265.
- [20] Li YM, Jia W, Xin T, et al. Case report: Heterozygous mutation in HTRA1 causing typical cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy [J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1235650.
- [21] Zhai N, Hu J, Yan H. CARASIL with a novel HTRA1 mutation accompanied by macular cystic edema: A case report and literature review [J]. *Asian J Surg*, 2024, 47(11): 5053-5054.
- [22] Kato T, Manabe RI, Igarashi H, et al. Candesartan prevents arteriopathy progression in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy model [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(22): e140555.
- [23] Yamasaki E, Ali S, Sanchez Solano A, et al. Faulty TRPM4 channels underlie age-dependent cerebral vascular dysfunction in Gould syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(5): e2217327120.
- [24] Mao M, Popli T, Jeanne M, et al. Identification of fibronectin 1 as a candidate genetic modifier in a Col4a1 mutant mouse model of Gould syndrome [J]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): dmm048231.
- [25] Maurice P, Guilbaud L, Garel J, et al. Prevalence of COL4A1 and COL4A2 mutations in severe fetal multifocal hemorrhagic and/or ischemic cerebral lesions [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2021, 57(5): 783-789.
- [26] Hausman-Kedem M, Malinger G, Modai S, et al. Monogenic causes of apparently idiopathic perinatal intracranial hemorrhage [J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(4): 813-822.
- [27] Itai T, Miyatake S, Taguri M, et al. Prenatal clinical manifestations in individuals with *COL4A1/2* variants [J]. *J Med Genet*, 2021, 58(8): 505-513.
- [28] Al-Thani M, Goodwin-Trotman M, Bell S, et al. A novel human iPSC model of COL4A1/A2 small vessel disease unveils a key pathogenic role of matrix metalloproteinases [J]. *Stem Cell Reports*, 2023, 18(12): 2386-2399.
- [29] Mao M, Labelle-Dumas C, Tufa SF, et al. Elevated TGF β signaling contributes to ocular anterior segment dysgenesis in Col4a1 mutant mice [J]. *Matrix Biol*, 2022, 110: 151-173.
- [30] Mulder IA, Rubio-Beltran E, Ibrahim K, et al. Increased mortality and vascular phenotype in a knock-in mouse model of retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations [J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 300-307.
- [31] Ford AL, Chin VW, Fellah S, et al. Lesion evolution and neurodegeneration in RVCL-S: A monogenic microvasculopathy [J]. *Neurology*, 2020, 95(14): e1918-e1931.
- [32] Xie N, Sun Q, Yang J, et al. High clinical heterogeneity in a Chinese pedigree of retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations (RVCL-S) [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 56.
- [33] Hoogeveen ES, Pelzer N, Ghariq E, et al. Cerebrovascular reactivity in retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(4): 831-840.
- [34] Wilms AE, de Boer I, Pelzer N, et al. NFL and GFAP in (pre) symptomatic RVCL-S carriers: A monogenic cerebral small vessel disease [J]. *J Neurol*, 2024, 271(7): 4138-4145.
- [35] Wang WX, Spiegelman D, Kumar Rao P, et al. Crizanlizumab for retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy in a phase II clinical study [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(12): e180916.
- [36] Yuan Y, Zhao Y, Li F, et al. Inflammatory cytokine expression in fabry disease: Impact of disease phenotype and alterations under enzyme replacement therapy [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1367252.
- [37] Waltz TB, Chao D, Prodoehl EK, et al. Fabry disease Schwann cells release p11 to induce sensory neuron hyperactivity [J]. *JCI Insight*, 2024, 9(8): e172869.
- [38] Choconta JL, Labi V, Dumbraveanu C, et al. Age-related neuro-immune signatures in dorsal root Ganglia of a Fabry disease mouse model [J]. *Immun Ageing*, 2023, 20(1): 22.
- [39] Duro G, Anania M, Zizzo C, et al. Diagnosis of fabry disease using alpha-galactosidase A activity or LysoGb3 in blood fails to identify up to two thirds of female patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5158.
- [40] Ulivi L, Kanber B, Prados F, et al. White matter integrity correlates with cognition and disease severity in Fabry disease [J]. *Brain*, 2020, 143(11): 3331-3342.
- [41] Palaiodimos L, Kokotis P, Zompola C, et al. Fabry disease: current and novel therapeutic strategies. A narrative review [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(3): 440-456.
- [42] Feriozzi S, Chimenti C, Reisin RC. Updated evaluation of agalsidase Alfa enzyme replacement therapy for patients with fabry disease: Insights from real-world data [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 1083-1101.
- [43] Hughes D, Gonzalez D, Maegawa G, et al. Long-term safety and efficacy of pegunigalsidase Alfa: A multicenter 6-year study in adult patients with Fabry disease [J]. *Genet Med*, 2023, 25(12): 100968.
- [44] Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, et al. Treatment of Fabry Disease management with migalastat-outcome from a prospective 24 months observational multicenter study (FAMOUS) [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022, 8(3): 272-281.
- [45] Bichet DG, Aerts JM, Auray-Blais C, et al. Assessment of plasma lyso-Gb3 for clinical monitoring of treatment response in migalastat-treated patients with Fabry disease [J]. *Genet Med*, 2021, 23(1): 192-201.
- [46] Besada P, Gallardo-Gómez M, Pérez-Márquez T, et al. The new pharmacological chaperones PBXs increase α -galactosidase A activity in fabry disease cellular models [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1856.
- [47] Khan A, Barber DL, Huang J, et al. Lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1178.
- [48] Deegan PB, Goker-Alpan O, Geberhiwot T, et al. Venglustat, an orally administered glucosylceramide synthase inhibitor: Assess-

- ment over 3 years in adult males with classic Fabry disease in an open-label phase 2 study and its extension study [J]. *Mol Genet Metab*, 2023, 138(2): 106963.
- [49] Choi JB, Seol DW, Do HS, et al. Fasudil alleviates the vascular endothelial dysfunction and several phenotypes of Fabry disease [J]. *Mol Ther*, 2023, 31(4): 1002-1016.
- [50] An JH, Hong SE, Yu SL, et al. Ceria-Zirconia nanoparticles reduce intracellular globotriaosylceramide accumulation and attenuate kidney injury by enhancing the autophagy flux in cellular and animal models of Fabry disease [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 125.
- [51] Lin DS, Huang YW, Ho CS, et al. Impact of mitochondrial A3243G heteroplasmy on mitochondrial bioenergetics and dynamics of directly reprogrammed MELAS neurons [J]. *Cells*, 2022, 12(1): 15.
- [52] Liufu T, Zhao X, Yu M, et al. Multiomics analysis reveals serine catabolism as a potential therapeutic target for MELAS [J]. *FASEB J*, 2024, 38(12): e23742.
- [53] Ji K, Lin Y, Xu X, et al. MELAS-associated m. 5541C>T mutation caused instability of mitochondrial tRNA^{Trp} and remarkable mitochondrial dysfunction [J]. *J Med Genet*, 2022, 59(1): 79-87.
- [54] Leaffer EB, De Vivo DC, Engelstad K, et al. Visual memory failure presages conversion to MELAS phenotype [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9(6): 841-852.
- [55] Gramegna LL, Cortesi I, Mitolo M, et al. Major cerebral vessels involvement in patients with MELAS syndrome: Worth a scan? A systematic review [J]. *J Neuroradiol*, 2021, 48(5): 359-366.
- [56] Guerrero-Molina MP, Morales-Conejo M, Delmiro A, et al. Elevated glutamate and decreased glutamine levels in the cerebrospinal fluid of patients with MELAS syndrome [J]. *J Neurol*, 2022, 269(6): 3238-3248.
- [57] Liu L, Yang J, Otani Y, et al. MELAS-derived neurons functionally improve by mitochondrial transfer from highly purified mesenchymal stem cells (REC) [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17186.
- [58] Barros CDS, Coutinho A, Tengan CH. Arginine supplementation in MELAS syndrome: What do we know about the mechanisms? [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3629.
- [59] Shoop WK, Lape J, Trum M, et al. Efficient elimination of MELAS-associated m. 3243G mutant mitochondrial DNA by an engineered mitoARCUS nuclease [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(12): 2169-2183.
- [60] Crow YJ, Marshall H, Rice GI, et al. Leukoencephalopathy with calcifications and cysts: genetic and phenotypic spectrum [J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(1): 15-25.
- [61] Scaffei E, Buchignani B, Pasquariello R, et al. Case report: Clinical and neuroradiological longitudinal follow-up in Leukoencephalopathy with Calcifications and Cysts during treatment with bevacizumab [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1245014.
- [62] Novegno F, Iaquinandi A, Ruggiero F, et al. Leukoencephalopathy with cerebral calcifications and cysts: The neurosurgical perspective. literature review [J]. *World Neurosurg*, 2024, 190: 99-112.
- [63] Oudrhiri N, M'Kacher R, Chaker D, et al. Patient-derived iPSCs reveal evidence of telomere instability and DNA repair deficiency in Coats plus syndrome [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(8): 1395.
- [64] Riquelme J, Takada S, van Dijk T, et al. Primary ovarian failure in addition to classical clinical features of Coats plus syndrome in a female carrying 2 truncating variants of CTC1 [J]. *Horm Res Paediatr*, 2021, 94(11-12): 448-455.
- [65] Agrawal KU, Kalafatis NE, Shields CL. Coats plus syndrome with new observation of drusenoid retinal pigment epithelial detachments in a teenager [J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2022, 28: 101713.
- [66] Sears AE, Awh CC, Kunhiabdullah S, et al. Coats plus syndrome in a premature infant, with a focus on management [J]. *J Vitreoretin Dis*, 2023, 7(1): 74-78.
- [67] Cisternas P, Taylor X, Perkins A, et al. Vascular amyloid accumulation alters the gabaergic synapse and induces hyperactivity in a model of cerebral amyloid angiopathy [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(10): e13233.
- [68] Taylor X, Cisternas P, You Y, et al. A1 reactive astrocytes and a loss of TREM2 are associated with an early stage of pathology in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 223.
- [69] Zanon Zotin MC, Makkinejad N, Schneider JA, et al. Sensitivity and specificity of the Boston criteria version 2.0 for the diagnosis of cerebral amyloid angiopathy in a community-based sample [J]. *Neurology*, 2024, 102(1): e207940.
- [70] Rasing I, Vlegels N, Schipper MR, et al. Microstructural white matter damage on MRI is associated with disease severity in Dutch-type cerebral amyloid angiopathy [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2024, 44(11): 1253-1261.
- [71] Koemans EA, van Walderveen MAA, Voigt S, et al. Subarachnoid CSF hyperintensities at 7 tesla FLAIR MRI: A novel marker in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neuroimage Clin*, 2023, 38: 103386.
- [72] Koemans EA, Voigt S, Rasing I, et al. Cerebellar superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Stroke*, 2022, 53(2): 552-557.
- [73] De Kort AM, Bea Kuiperij H, Marques TM, et al. Decreased cerebrospinal fluid amyloid β 38, 40, 42, and 43 levels in sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathy [J]. *Ann Neurol*, 2023, 93(6): 1173-1186.
- [74] Chatterjee P, Tegg M, Pedrini S, et al. Plasma amyloid-beta levels in a pre-symptomatic Dutch-type hereditary cerebral amyloid angiopathy pedigree: A cross-sectional and longitudinal investigation [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2931.
- [75] Rasing I, Voigt S, Koemans EA, et al. Serum and cerebrospinal fluid neurofilament light chain and glial fibrillary acid protein levels in early and advanced stages of cerebral amyloid Angiopathy [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 86.
- [76] Xiong M, Jiang H, Serrano JR, et al. APOE immunotherapy reduces cerebral amyloid angiopathy and amyloid plaques while improving cerebrovascular function [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(581): eabd7522.
- [77] Saito S, Tanaka M, Satoh-Asahara N, et al. Taxifolin: A potential therapeutic agent for cerebral amyloid angiopathy [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 643357.

引证本文: 梁心怡, 曾宁鑫, 王涛. 单基因遗传性脑小血管病的研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(10): 947-954.