

文章编号:1003-2754(2026)02-0140-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2026.0025



携带半胱氨酸与非半胱氨酸NOTCH3突变的CADASIL患者影像学特点分析

曹溪, 雷晓阳, 杨浪, 陈怡, 王维, 贺电

摘要: **目的** 比较携带半胱氨酸与非半胱氨酸NOTCH3突变的伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉瘤(CADASIL)患者在影像学表现上的特点。**方法** 回顾性纳入就诊于贵州医科大学附属医院神经内科的CADASIL患者19例(半胱氨酸突变16例,非半胱氨酸突变3例),并结合PubMed数据库筛选的192例文献案例(半胱氨酸突变患者158例,非半胱氨酸突变患者34例)。比较携带这两类突变对颞极与外囊区的病灶分布是否存在影响。**结果** 半胱氨酸突变组颞极病变风险显著高于非半胱氨酸突变组($OR=2.99, 95\%CI 1.37\sim6.51, P=0.006$),而两组间外囊病变无差异($OR=2.31, 95\%CI 0.75\sim6.48, P=0.12$),外囊病变与年龄相关($OR=1.04, 95\%CI 1.01\sim1.07, P=0.02$)。性别对两类病变均无显著影响(外囊: $OR=1.72, 95\%CI 0.67\sim4.67, P=0.27$;颞极: $OR=0.54, 95\%CI 0.27\sim1.05, P=0.07$)。**结论** 半胱氨酸NOTCH3突变是颞极病变的独立危险因素,外囊病变则与年龄密切相关。提示颞极病变可能是半胱氨酸突变的特异性影像标志,而外囊病变或许更能反映与年龄相关的疾病进展。

关键词: CADASIL; NOTCH3基因; 半胱氨酸突变; 非半胱氨酸突变

中图分类号:R743;R596.1

文献标识码:A

Imaging characteristics of patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy carrying cysteine-altering or non-cysteine-altering NOTCH3 mutations CAO Xi, LEI Xiaoyang, YANG Lang, CHEN Yi, WANG Wei, HE Dian. (Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

Abstract: Objective To investigate the imaging characteristics of patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) carrying cysteine-altering versus non-cysteine-altering NOTCH3 mutations. **Methods** A retrospective analysis was performed for 19 patients with CADASIL who attended Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, among whom there were 16 patients with cysteine-altering mutations and 3 with non-cysteine-altering mutations, and PubMed database was searched to obtain 192 cases (158 patients with cysteine-altering mutations and 34 with non-cysteine-altering mutations). The impact of these two types of mutations on lesion distribution in the temporal pole and external capsule was analyzed. **Results** The cysteine-altering mutation group had a significantly higher risk of temporal pole lesions compared with the non-cysteine-altering mutation group ($OR=2.99, 95\%CI 1.37\sim6.51, P=0.006$), and there was no significant difference in external capsule lesions between the two groups ($OR=2.31, 95\%CI 0.75\sim6.48, P=0.12$). External capsule lesions were associated with age ($OR=1.04, 95\%CI 1.01\sim1.07, P=0.02$). Sex showed no significant influence on lesion distribution ($OR=1.72, 95\%CI 0.67\sim4.67, P=0.27$;temporal pole: $OR=0.54, 95\%CI 0.27\sim1.05, P=0.07$). **Conclusion** Cysteine-altering NOTCH3 mutations are an independent risk factor for temporal pole lesions, while external capsule lesions are closely associated with age. This suggests that temporal pole lesions might be a specific imaging marker for cysteine-altering mutations, whereas external capsule lesions can reflect age-related disease progression.

Key words: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; NOTCH3 gene; Cysteine-altering mutation; Non-cysteine-altering mutation

伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉瘤(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)是一种罕见的遗传性小血管疾病,主要影响大脑的深部灰质和白质^[1,2]。CADASIL的病理特征主要表现为小动脉纤维化、血管平滑肌细胞变性及颗粒状嗜银物质(granular osmiophilic material, GOM)的沉积;其典型影像学表现是常见于T₂WI或FLAIR序列上双侧颞极及外囊区域的高信号改变,

并有脑萎缩和多发皮质下梗死^[3,4]。此类患者临床多表现为血管性认知功能障碍、脑卒中发作和运动

收稿日期:2025-09-17;修订日期:2025-12-19

基金项目:科技创新2030-“脑科学与类脑研究”重大项目(2021ZD020-1801);2023年贵州省卫生健康委重点优势学科建设项目;贵州省科技计划项目[黔科合基础-ZK(2023)一般385]

作者单位:(贵州医科大学附属医院神经内科,贵州 贵阳 550004)

通信作者:贺电, E-mail:hedian@gmc.edu.cn

障碍等^[5,6]。CADASIL的病因是 *NOTCH3* 基因突变。*NOTCH3* 基因主要编码存在于微血管壁平滑肌细胞和周细胞表面的受体,该受体在血管发育、内皮细胞功能及血脑屏障维护中起关键作用^[7-9]。*NOTCH3* 基因突变可分为半胱氨酸突变和非半胱氨酸突变^[10]。半胱氨酸突变主要影响蛋白质胞外结构域中的半胱氨酸残基,导致其无法正确折叠并聚集在血管壁细胞表面,从而引发小动脉内膜纤维化、中膜增厚,导致管腔狭窄甚至闭塞^[11];而非半胱氨酸突变则涉及其他功能区域,其致病性目前存在争议,部分学者认为可能属于基因多态性而非致病性突变^[11]。值得注意的是,非半胱氨酸突变在欧美人群中罕见,但在亚洲人群(如日本、韩国和中国)中有较多报道^[12,13]。尽管部分研究认为非半胱氨酸突变患者的临床表现与典型CADASIL相似^[14,15],但也有研究表明,半胱氨酸突变患者的发病年龄更早(平均差异7.8岁),且颞极病变更显著^[15]。此外,非半胱氨酸突变的致病性需结合典型临床表现、影像学特征、基因检测及病理活检结果综合判断^[12]。尽管CADASIL的典型影像学特征为颞极和外囊受累,但不同*NOTCH3* 基因突变类型是否会影响这些特定区域的异常表现尚未完全明确。一些研究表明,携带不同突变类型和突变位点的患者在影像学表现上可能存在差异,然而这些观察仍需进一步验证^[12,13]。本研究旨在通过分析携带*NOTCH3* 基因半胱氨酸突变和非半胱氨酸突变的CADASIL患者影像学数据,比较两组患者在颞极和外囊高信号表现上的异同。希望揭示不同基因突变类型与这些典型影像学特征之间的潜在关联,并为进一步理解CADASIL的病理机制提供新的见解。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入2018年6月—2024年12月在贵州医科大学附属医院(以下简称“我院”)神经内科确诊的CADASIL患者19例,其中半胱氨酸突变患者16例,非半胱氨酸突变患者3例。同时,在PubMed数据库中以“cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy”或“CADASIL”为检索词,筛选1993年1月—2025年2月间发表的病例研究、临床研究、简报及观察性研究等类型文献。为提高影像学数据分析的可比性与可靠性,本研究仅纳入具备完整临床与影像资料、可进行统一标准下盲法读片分析的病例或文献报告。

纳入标准包括:(1)经基因检测或临床诊断明确为CADASIL者;(2)文献中明确记录*NOTCH3* 基因突变或氨基酸替换信息;(3)具备完整的流行病学特征(如年龄、性别)及MRI资料。排除标准为:(1)未提供或无法验证突变信息者;(2)临床或影像资料缺

失者;(3)影像质量不足以判读者;(4)年龄<18岁或无明显临床症状者;(5)以及重复发表或数据不一致的病例。

最终保留的临床与文献病例均记录其颞极及外囊区的影像学表现,由2名具有神经影像学经验的医师在不知分组的情况下独立进行盲法判读,以确保判定结果的客观性与一致性。文献检索与病例筛选的具体流程见图1。

1.2 统计学方法

收集患者的性别、年龄、半胱氨酸突变状态及颞极、外囊病变情况,采用R软件(版本4.4.2)进行统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示。首先对数据进行清理,剔除影像学资料缺失或突变类型不明确的病例。对年龄等少量缺失值采用多重插补法进行补全。

在单因素分析中,对颞极和外囊两个解剖部位分别进行比较,并采用Bonferroni法校正多重比较显著性水平。随后进行多因素Logistic回归分析,以“是否存在颞极病变”和“是否存在外囊病变”为因变量,纳入年龄、性别及半胱氨酸突变状态等变量进行分析。结果以OR及其95%CI表示, $P<0.05$ (经校正后 $P<0.025$)为差异具有统计学意义。

2 结果

通过回顾性纳入我院基因确诊的CADASIL患者19例,其中半胱氨酸突变患者16例,非半胱氨酸突变患者3例。并通过对PubMed中554篇文献中提及基因突变或氨基酸替换且有临床症状的案例进行了资料收集,排除18岁以下无症状患者,以及对其中184篇文献进行盲法读片并判断颞极和外囊病变情况,最终记录案例211个,其中半胱氨酸突变患者174例,非半胱氨酸突变患者37例。对患者的头部MRI特征进行了系统性评估,主要聚焦于颞极和外囊区的病变情况。通过对文献案例与我院数据的合并分析,获得如下统计结果,并对其进行详细的描述和讨论。

2.1 数据预处理与病例分组

本研究仅保留了在病变患者中有明确影像学描述,并经过诊断判定为“有”或“无”病变的病例,同时对年龄缺失的个案采用预测均值匹配法进行缺失值填补,最后排除了性别信息不全的病例,以保证统计分析的严谨性。经过数据清洗后,共保留211个有效分析病例(见表1)。211例研究对象的年龄($\bar{x}\pm s$)为(50.09 ± 14.77)岁,其中男性113例(53.6%),女性98例(46.4%),半胱氨酸突变174例(82.5%),非半胱氨酸突变37例(17.5%),颞极病变162例(76.8%),非颞极病变49例(23.2%),外囊病变191例(90.5%),非外囊病变20例(9.5%)。

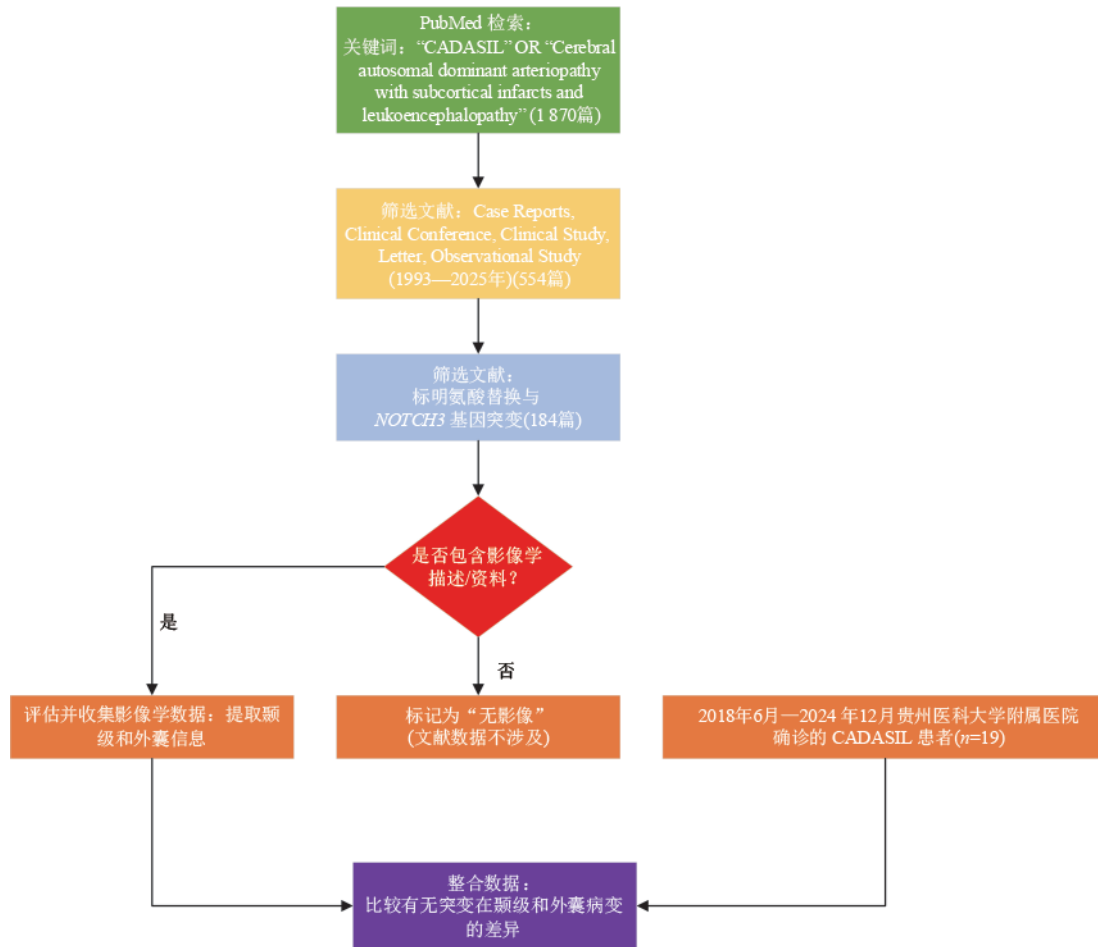


图1 文献检索步骤

表1 CADASIL患者的一般特征与影像学表现比较(n=211)

变量	全部患者	半胱氨酸氨基酸突变	非半胱氨酸突变	统计值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	50.09±14.77	49.60±14.16	52.35±17.36	$t=1.026$	0.126
性别[n(%)]				$\chi^2=0.434$	0.510
男	113(53.6%)	95(54.6%)	18(48.6%)		
女	98(46.4%)	79(45.4%)	19(51.4%)		
颞极病变[n(%)]				$\chi^2=7.547$	0.006
是	162(76.8%)	140(80.5%)	22(59.5%)		
否	49(23.2%)	34(19.5%)	15(40.5%)		
外囊病变[n(%)]				$\chi^2=1.517$	0.218 [#]
是	191(90.5%)	160(92.0%)	31(83.8%)		
否	20(9.5%)	14(8.0%)	6(16.2%)		

注:#表示经 Bonferroni 法校正后差异无统计学意义(校正后显著性水平 $P < 0.025$)。

2.2 病变部位分析

2.2.1 外囊病变分析 在单因素分析中,年龄与外囊病变的发生显著相关($OR=1.04, 95\%CI 1.01\sim 1.07, P=0.02$),而性别($OR=1.83, 95\%CI 0.72\sim 4.87, P=0.21$)和半胱氨酸突变状态($OR=2.21, 95\%CI 0.74\sim 5.99, P=0.13$)均未显示显著相关性。

在多因素分析中,模型纳入年龄和性别进行调整后,结果显示性别($OR=1.72, 95\%CI 0.67\sim 4.67, P=0.27$)及突变状态($OR=2.33, 95\%CI 0.76\sim 6.56, P=0.12$)与外囊病变仍无显著关联。虽然突变状态的OR值在多因素模型中较单因素略高,但 $P > 0.05$ 且置信区间均跨1,提示差异无统计学意义(见表2)。

表2 外囊病变危险因素的 Logistic 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值
年龄	1.04(1.01~1.07)	0.02	1.04(1.01~1.07)	0.02
性别	1.83(0.72~4.87)	0.21	1.72(0.67~4.67)	0.27
半胱氨酸突变	2.21(0.74~5.99)	0.13	2.33(0.76~6.56)	0.12

2.2.2 颞极病变分析 在单因素分析中,年龄与颞极病变无显著相关性($OR=1.01, 95\%CI 0.99\sim 1.03, P=0.41$);性别亦未显示显著差异($OR=0.58, 95\%CI 0.30\sim 1.11, P=0.11$)。而半胱氨酸突变状态与颞极病变显著相关($OR=2.73, 95\%CI 1.27\sim 5.80, P=0.009$)。在多因素分析中,模型纳入年龄和性别进行调整后,半胱氨酸突变状态仍为颞极病变的独立危险因素($OR=2.99, 95\%CI 1.37\sim 6.51, P=0.01$);年龄($OR=1.01, 95\%CI 0.99\sim 1.03, P=0.27$)和性别($OR=0.54, 95\%CI 0.27\sim 1.05, P=0.07$)与颞极病变均无显著关联。综上所述,半胱氨酸突变患者更易发生颞极病变,而年龄和性别对颞极病变的发生无显著影响(见表3)。

表3 颞极病变危险因素的 Logistic 回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值
年龄	1.01(0.99~1.03)	0.41	1.01(0.99~1.03)	0.27
性别	0.58(0.30~1.11)	0.11	0.54(0.27~1.05)	0.07
半胱氨酸突变	2.73(1.27~5.80)	0.01	2.99(1.37~6.51)	0.01

3 讨论

本研究从影像学改变的角度分析不同类型 *NOTCH3* 突变的区别,结果表明与典型半胱氨酸突变相比,非半胱氨酸突变病例出现颞极病变的风险略低,两者在出现外囊病变方面并无区别。但在总体患病人群中,外囊病变与年龄相关。

CADASIL的病理机制与 *NOTCH3* 基因突变密切相关,尤其是影响表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结构域中半胱氨酸残基的突变在疾病发生发展中被认为具有决定性作用。近期 Mizuta 等^[20]的研究进一步揭示, *NOTCH3* 突变导致胞外结构域异常聚集及与细胞外基质蛋白异常结合,是引发脑小血管病理改变的重要分子机制。 *NOTCH3* 编码的跨膜受体在血管平滑肌细胞中高度表达,其胞外区域包含34个表皮生长因子样重复序列(EGFR),正常构象中每个结构域含有偶数个半胱氨酸形成二硫键,维持蛋白折叠稳定性^[7]。半胱氨酸突变(如 Cys→Arg)打破二硫键配对,导致 *NOTCH3* 受体的胞外结构域(*NOTCH3-ECD*)错误折叠并沉积于小血管基底膜,从而诱发颗粒样变性物

质形成,继而引发血管管腔狭窄、平滑肌细胞凋亡和小动脉硬化等改变,是其核心病理标志之一^[11]。本研究发现,半胱氨酸突变特异性增加颞极病变风险,这可能揭示了 *NOTCH3* 蛋白沉积并非均匀分布,而是对特定脑区的微血管具有选择性。颞极作为大脑中动脉供血的远端“分水岭”区域,其血流相对缓慢且剪切应力较低,这种独特的血流动力学环境可能更易于 *NOTCH3-ECD* 等大分子物质的沉积和积累^[22]。此外,有研究表明颞极区域的血脑屏障结构与功能也可能存在特殊性,使其对血管壁的毒性蛋白聚集更为敏感^[23]。因此,本研究推测半胱氨酸突变通过改变蛋白质性质,而颞极的局部环境则提供了沉积的“温床”,两者共同导致了该区域的特征性病变。相比之下,非半胱氨酸突变并不改变 EGFR 中半胱氨酸的数目,其是否导致 *NOTCH3-ECD* 沉积和 GOM 形成尚未明确,部分研究认为这类突变可能只是良性多态性或具有亚致病性效应^[12],但也有研究表明部分非半胱氨酸突变患者具有与典型 CADASIL 的临床及影像学表现,提示其可能存在表型异质性或基因-环境互作效应^[15]。在本研究中半胱氨酸突变显著增加颞极病变风险,而非半胱氨酸突变患者的颞极受累率明显较低,提示突变类型可能通过影响 *NOTCH3* 蛋白聚集及其在脑微血管的沉积模式,选择性地作用于特定脑区(如颞极),这一发现与先前对 *NOTCH3* 蛋白沉积分布不均的机制研究相一致^[11]。

非半胱氨酸 *NOTCH3* 突变的致病性长期以来存在争议。Cao 等^[21]通过系统综述发现,携带非半胱氨酸(cysteine-sparing)突变的患者临床表型普遍较轻,颞极及外囊病变发生率较低,提示此类突变可能具有不同的致病机制或病理进程。本研究中3例非半胱氨酸突变患者未接受皮肤活检,但其家族史、临床症状及影像学特征与 CADASIL 高度吻合,此类突变可能通过非经典途径引发病理改变^[14]。我国张杰文教授团队对5例携带非半胱氨酸突变的患者进行了皮肤活检,全部患者均 GOM 阳性,提示非半胱氨酸突变仍可通过 *NOTCH3-ECD* 的异常积累或其他蛋白的相互作用引发血管病变^[16]。

我国早期针对 CADASIL 的影像学研究较少。张巍等^[19]对5个中国 CADASIL 家系的 MRI 特征进行了系统分析,结果显示患者普遍存在双侧颞极及外囊区的高信号改变,且颞极受累在所有病例中均表现为早期、对称及特征性病灶。此外,该研究还指出,不同家系患者的白质病变分布存在一定差异,但均以额叶和颞极最为显著。这一发现进一步验证了颞极和外囊受累是 CADASIL 的典型影像学表现,为后续研究奠定了基础。本研究结果在总体上与其一致,但通过区分突变类型进一步发现,半胱氨酸突变患者的颞极受累率更高,提示该区域病变可能与突变类型密切相关。影像表型差异方面,本研究结果与既往文献报道基本一致:半胱氨酸突变组的颞极病变率显著高于非半胱氨酸组,提示颞极受累可能作为半胱氨酸突变的标志物^[16,17]。而外囊病变在两

组间无差异,且与年龄增长显著相关,提示外囊损伤更可能反映脑小血管病变累积的普遍病理过程。这一发现与荷兰队列研究结论一致:EGFr7-34区突变(多为非半胱氨酸突变)患者即使年龄>50岁,仍可表现为较轻的脑白质病变(Fazekas评分 ≤ 2),提示非半胱氨酸突变的致病性可能具有年龄依赖性^[18]。Singhal等^[3]的研究招募了来自64个家族的112例CADASIL受试者,通过改良的Scheltens量表对MRI成像扫描进行评分,以量化不同脑区高信号强度变化的严重程度,研究表明外囊受累情况优先,即使在最小年龄组中平均得分为4分(分数与白质病变程度呈正相关),而在年龄较大的受试者中平均得分逐渐增加到近6分,60~82岁年龄段的所有受试者均有融合性外囊病变,从而进一步明确了外囊病变可能更多受到年龄等非遗传因素的影响。

尽管本研究揭示了一些重要的影像学特征与危险因素关联,但仍存在一定局限性。首先,文献样本量的差异可能对研究结果产生一定影响,本研究为回顾性设计,可能存在选择偏倚,同时所分析的影像学数据来自不同研究中心,在一定程度上可能存在判读标准不一致的问题。

4 结论

本研究对不同突变类型CADASIL患者的影像学特征进行分析,结果表明携带NOTCH3半胱氨酸突变患者更易出现颞极病变,两者在外囊病变方面并无差别。外囊病变的出现与年龄相关。这些发现不仅为CADASIL的影像学诊断和分层管理提供了新的视角,也为进一步探索其病理机制奠定了基础。

伦理学声明: 本研究方案经贵州医科大学附属医院医学科伦理委员会审批(批号:2025轮审第263号),患者均签署知情同意书。

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: 曹溪负责论文撰写;雷晓杨、杨浪负责数据收集;陈怡负责文献收集;王维负责统计分析;贺电负责论文设计、拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

[1] Chabriet H, Joutel A, Tournier-Lasserre E, et al. CADASIL: Yesterday, today, tomorrow[J]. Eur J Neurol, 2020, 27(8): 1588-1595.

[2] Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12[J]. Nat Genet, 1993, 3(3): 256-259.

[3] Singhal S, Rich P, Markus HS. The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical features[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26(10): 2481-2487.

[4] Kim H, Lim YM, Lee EJ, et al. Clinical and imaging features of patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and cysteine-sparing NOTCH3 mutations[J]. PLoS One, 2020, 15(6): e0234797.

[5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉粥样硬化临床诊疗专家共识(2022版)[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(5): 419-436.

[6] 王凤羽, 张杰文. CADASIL的遗传学研究探索与挑战[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(11): 1103-1108.

[7] Monet-Leprêtre M, Haddad I, Baron-Menguy C, et al. Abnormal recruitment of extracellular matrix proteins by excess Notch3 ECD: A new pathomechanism in CADASIL[J]. Brain, 2013, 136(Pt 6): 1830-1845.

[8] Monet M, Domenga V, Lemaire B, et al. The archetypal R90C CADASIL-NOTCH3 mutation retains NOTCH3 function in vivo[J]. Hum Mol Genet, 2007, 16(8): 982-992.

[9] Joutel A, Andreux F, Gaulis S, et al. The ectodomain of the Notch3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients[J]. J Clin Invest, 2000, 105(5): 597-605.

[10] Aghetti A, Amsellem T, Hervé D, et al. Border-zone cerebral infarcts associated with COVID-19 in CADASIL: A report of 3 cases and literature review[J]. Cerebrovasc Dis Extra, 2024, 14(1): 1-8.

[11] Gong Z, Wang W, Zhao Y, et al. Analysis of the pathogenicity and pathological characteristics of NOTCH3 gene-sparing cysteine mutations in vitro and in vivo models[J]. Front Mol Neurosci, 2024, 17: 1391040.

[12] Xiao S, Ke M, Cai K, et al. Treatment options for patients with CADASIL and large-scale cerebral infarction: Mechanical thrombectomy and antiplatelet therapy—a case report[J]. Front Neurol, 2024, 15: 1400537.

[13] Liu W, Zhang J, Li J, et al. First report of a p. Cys484Tyr Notch3 mutation in a CADASIL patient with acute bilateral multiple subcortical infarcts—case report and brief review[J]. BMC Neurol, 2024, 24(1): 77.

[14] Yuan L, Chen X, Jankovic J, et al. CADASIL: A NOTCH3-associated cerebral small vessel disease[J]. J Adv Res, 2024, 66: 223-235.

[15] Ferrante EA, Cudrici CD, Boehm M. CADASIL: New advances in basic science and clinical perspectives[J]. Curr Opin Hematol, 2019, 26(3): 193-198.

[16] 张昊晗, 秦晓明, 吴颖颖, 等. 携带非半胱氨酸NOTCH3基因突变的伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉粥样硬化患者5例临床及影像学特征分析[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53: 184-191.

[17] 任志霞, 时英英, 陈祖芝, 等. 来自19个家系37例伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉粥样硬化的临床影像及NOTCH3基因突变特征分析[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50: 613-618.

[18] Hack RJ, Gravesteyn 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.

[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(2): 135-137, 193.

[20] Mizuta I, Nakao-Azuma Y, Yoshida H, et al. Progress to clarify how NOTCH3 mutations lead to CADASIL, a hereditary cerebral small vessel disease[J]. Biomolecules, 2024, 14(1): 127.

[21] Cao Y, Zhang DD, Han F, et al. Phenotypes associated with NOTCH3 cysteine-sparing mutations in patients with clinical suspicion of CADASIL: A systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 8796.

[22] Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC scientific expert panel[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(25): 3326-3344.

[23] Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction[J]. Nat Med, 2019, 25(2): 270-276.

引证本文: 曹溪, 雷晓阳, 杨浪, 等. 携带半胱氨酸与非半胱氨酸NOTCH3突变的CADASIL患者影像学特点分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2026, 43(2): 140-144.