



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.001

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.001

· 综述与讲座 ·

脑淀粉样血管病诊断标准的演变

付佳玉 苏娅 程忻

[关键词] 脑淀粉样血管病; 脑叶出血; 炎症; 诊断标准

脑淀粉样血管病(CAA)是淀粉样物质沉积在大脑皮层和软脑膜小动脉的中外膜,导致血管功能障碍和脑实质损伤的一类神经系统疾病,以 β -淀粉样蛋白($A\beta$)的沉积最常见,最常累及枕叶。CAA是一种常见的老年相关的脑小血管病,死后尸检病理显示,25%的70岁以上社区老年人存在轻至极重度的CAA病理改变^[1],在痴呆人群中,该比例升高至50%~80%^[2]。CAA是老年人原发性脑出血的常见病因,也可导致认知功能减退、短暂性局灶性神经症状发作(TFNE)和脑病表现(CAA相关炎症,CAA-ri)等。对于CAA脑出血,在排除其他原因后,诊断的难点在于与高血压脑出血进行鉴别,两种脑出血病因对应不同的危险因素和预后,且CAA脑出血的复发率比高血压脑出血高出6倍^[3],因此二者鉴别尤为重要。随着社会老龄化、人们对高血压的控制和磁敏感加权成像(SWI)序列在临床的广泛应用,CAA的发病率和临床识别率正逐渐升高,国内外多项队列研究也对CAA相关生物及影像标志物进行探索验证,不断更新完善其诊断标准,本文旨在汇总CAA诊断标准的演变并提出未来研究设想。

一、CAA 波士顿诊断标准 1.0^[4-5]

1996年新英格兰杂志报道了1例表现为TFNE的CAA病例:69岁女性反复发作性言语障碍、右侧肢体麻木无力,头颅MRI检查提示脑小血管病表现,曾考虑短暂性脑缺血发作,相继予阿司匹林、噻氯匹定、肝素及华法林后,仍有反复发作;后该患者发生急性脑叶出血死亡,除外华法林相关脑出血后,患者尸检结果提示重度血管性 $A\beta$ 沉积,诊断为CAA。该团队首次提出CAA的诊断标准——CAA波士顿诊断标准1.0:确诊CAA需要死后尸检病理结果提示脑叶出血、重度血

管性 $A\beta$ 沉积,并除外其他病灶;而临床诊断很可能的CAA则要求年龄 ≥ 55 岁,临床和影像学检查结果提示局限于脑叶、皮层、皮层下的多发脑出血,且除外其他出血病因(表1)。这一标准的提出为临床诊断CAA提供了依据,但对单次脑叶出血患者的诊断仍存在不足,其敏感性为89.5%,特异性为81.2%。

二、CAA 波士顿诊断标准 1.5^[6]

随着磁共振T2*梯度回波和SWI序列在临床的应用,皮层表面铁沉积(cSS)在CAA诊断中的作用逐渐被认识。cSS是含铁血黄素在脑、脊髓和颅神经的软膜下层的沉积,可由出血性肿瘤、创伤、血管畸形/动脉瘤、脑膜血管淀粉样沉积导致的蛛网膜下腔反复或慢性出血引起。回顾性分析38例病理确诊的CAA脑出血和22例非CAA脑出血患者的T2*梯度回波序列发现,CAA组cSS发生率高达60.5%,而对照组为0。针对CAA的研究表明,脑叶出血是cSS的独立危险因素,推测CAA中出现cSS的病理生理机制可能有两种:一种是 $A\beta$ 沉积的软脑膜小血管反复出血进入蛛网膜下腔(独立于脑叶出血),另一种是既往脑叶出血或微出血漏入蛛网膜下腔^[7]。

在很可能的CAA患者中,cSS与年龄、慢性脑叶出血、TFNE独立相关,并被认为是导致CAA患者TFNE临床表现背后的机制^[7]。此外,cSS也是CAA脑出血复发的独立预测因素,且大多数新发出血位于cSS出现部位^[8]。因此,CAA波士顿诊断标准1.5纳入cSS:单次脑叶、皮层、皮层下出血合并局灶性或弥漫性cSS即可诊断很可能的CAA,其诊断敏感性升高至94.7%,而特异性不变^[6](表1)。

三、CAA 爱丁堡诊断标准^[9]

基于头颅MRI检查结果的波士顿诊断标准对CAA诊断有较好的敏感性和特异性,但对于急性发病或生命体征不平稳的患者,或在无法进行MRI检查的国家或地区难以实现,因此英国学者在2018年提出爱丁堡

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81971123)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院神经内科 国家老年疾病临床医学研究中心(华山)

通讯作者:程忻,E-mail:chengxin@fudan.edu.cn

表 1 CAA 相关脑出血波士顿诊断标准的演变

	波士顿诊断标准 1.0(2001) ^[5]	波士顿诊断标准 1.5(2010) ^[6]	波士顿诊断标准 2.0 试行版(2018) ^a
确定的 CAA	完整尸检: 1. 脑叶、皮层、皮层下出血;2. 重度血管性 Aβ 沉积;3. 无其他诊断病灶	无变化	无变化
病理支持的很可能的 CAA	临床资料和组织病理: 1. 脑叶、皮层、皮层下出血;2. 一定程度的血管性 Aβ 沉积;3. 无其他诊断病灶	无变化	无变化
很可能的 CAA	临床资料和 MRI 或 CT 显示: 1. 局限脑叶的多发出血(皮层或皮层下,包括小脑);2. 年龄 ≥55 岁;3. 无其他导致出血的原因	临床资料和 MRI 或 CT 显示: 1. 局限脑叶的多发出血(皮层或皮层下,包括小脑)或单个脑叶/皮层/皮层下出血 + 局限性/弥漫性皮层表面铁沉积;2. 年龄 ≥55 岁;3. 无其他导致出血的原因	CAA 的基本标准: 1. 年龄 ≥50 岁;2. 临床表现:自发性脑出血、短暂性局灶性神经症状发作、认知障碍;3. 影像学表现:T2* -MRI 上 ≥2 个局限于脑叶的出血灶;脑出血、脑微出血、皮层表面铁沉积;无深部出血灶;4. 无其他导致出血的原因 支持证据: 1. 半卵圆中心重度扩大的血管周围间隙;2. 多灶状分布的脑白质高信号
可能的 CAA	临床资料和 MRI 或 CT 显示: 1. 局限脑叶的单个出血(皮层或皮层下,包括小脑);2. 年龄 ≥55 岁;3. 无其他导致出血的原因	临床资料和 MRI 或 CT 显示: 1. 局限脑叶的单个出血(皮层或皮层下,包括小脑)或局限性/弥漫性皮层表面铁沉积;2. 年龄 ≥55 岁;3. 无其他导致出血的原因	删除

注:^a:该标准在 2018 年国际 CAA 大会上提出,尚未正式发布;其他导致出血的原因包括凝血功能障碍(国际化标准比值 >3.0)、头颅外伤或缺血性卒中、中枢神经系统肿瘤、血管畸形、血管炎、血液系统疾病;T2* -MRI:T2* 加权磁共振序列

诊断标准(表 2),该标准以携带 ApoEε4 基因、头颅 CT 中蛛网膜下腔出血(SAH)和指状出血征象为评价指标:若 3 个指标均为阴性,则诊断为 CAA 的概率 <7%,除外 CAA 诊断的敏感性为 100%(95% CI 88% ~ 100%);若存在 SAH 或 ApoEε4 基因,其诊断 CAA 的概率为 44% ~ 64%;若 SAH 合并 ApoEε4 基因或指状出血,其诊断 CAA 的特异性为 96%(95% CI 78% ~ 100%)。这一诊断标准纳入基因和简单的影像学检查结果,从另一个角度理解 CAA 的发病机制,但该诊断标准来源于症状重、早期预后差的脑叶出血患者,是否适合轻型脑叶出血患者尚不清楚,此外,ApoE 基因的检测存在费用相对较高、报告时间长等缺陷,且这一标准与波士顿标准的一致性仍有待探究。

表 2 CAA 相关脑出血爱丁堡诊断标准^[9]

中到重度 CAA 可能性	蛛网膜下腔出血	ApoEε4 携带者	指状出血征象
低(<7%)	-	-	-
中等(44% ~ 64%)	+	-	-
	-	+	-
高(>95%)	+	+	-
	+	-	+
	+	+	+

四、CAA 波士顿诊断标准 2.0 试行版^[10]

既往对 CAA 的认识主要集中在出血性表现,包括脑叶出血、脑微出血、凸面 SAH、cSS 和 TFNE,近来越来越多的证据提示,包括脑白质高信号、微梗死、血管

周围间隙扩大、认知障碍和 CAA-ri 的非出血性表现在 CAA 的病理生理过程中同样重要。

以脑白质高信号为主要特征的缺血性病损贯穿 CAA 病程的始终^[11],是临床前期的遗传性阿尔兹海默病和遗传性 CAA 的核心特征之一^[12-13],对 CAA 早期病程具有较好的提示作用。CAA 患者的脑白质高信号分布以脑后部为主^[14],与 CAA 病理改变多累及枕叶一致。研究提示,CAA 多见皮层下多灶分布的点状白质高信号病灶,而高血压性小血管病多表现为基底节区白质高信号^[15]。

血管周围间隙扩大是另一项重要的脑小血管病影像标志物,CAA 患者扩大的血管周围间隙多分布于半卵圆中心。将半卵圆中心重度扩大的血管周围间隙纳入波士顿诊断标准后可将其诊断敏感性提升至 92.3%^[16]。基于上述发现,2018 年国际 CAA 大会提出 CAA 波士顿诊断标准 2.0 试行版,这一诊断标准拓宽了对 CAA 临床和影像学表现的认识,不再局限于脑出血和出血性影像标志物;其中,诊断 CAA 的年龄放宽至 50 岁以上,临床表现中新增了 TFNE 和认知障碍,影像学表现中除经典的脑叶出血、脑微出血和 cSS 外,肯定了半卵圆中心重度扩大的血管周围间隙和多灶状分布的脑白质高信号对 CAA 诊断的支持作用,以提高诊断标准的敏感性,并删除了“可能的 CAA”这一诊断分类,以提高特异性。2.0 版诊断标准尚未正式发布。但这一诊断标准也存在一定局限性,如仅在症状性患者中进行验证而无基于人群的样本支撑、存在深部微出血的脑出血患者样本量有限、尸检(金标准)病例数量有限。

五、CAA-ri 诊断标准

CAA-ri 是 CAA 相对少见的病理类型,对激素治疗反应较好,因此早期识别具有重要意义。根据病理类型可以将 CAA-ri 分为炎症性 CAA(血管性 Aβ 合并血管周围炎性细胞浸润)和 Aβ 相关血管炎(血管性 Aβ 合并血管透壁炎性细胞浸润)两种亚型^[17]。2011 年首次提出的 CAA-ri 诊断标准分为确诊的 CAA-ri 和很可能的 CAA-ri^[18];2016 年修订版本新增可能的 CAA-ri 这一诊断,并对临床和影像学表现及特征进一步细化^[19](表 3)。

表 3 CAA-ri 诊断标准(2016)^[18-19]

诊断标准	
确定的 CAA-ri	满足很可能的 CAA-ri 诊断标准,且组织病理显示: 1. 血管周围、跨血管壁及血管壁内炎症;2. 受累区域的皮层和软脑膜血管淀粉样物质沉积;
很可能的 CAA-ri	1. 年龄≥40 岁;2. 急性、亚急性或慢性起病;3. 具有≥1 项下列临床症状:头痛、意识水平下降、行为改变、局灶性神经症状、癫痫(症状不是直接由急性脑出血导致);4. MRI 可见单个或多个白质高信号病灶,位于皮层-皮层下或深部,呈非对称性,快速进展至皮层下白质(病灶不是因为既往脑出血);5. SWI 可见存在≥1 个下列皮层-皮层下出血病灶:脑出血、脑微出血、浅皮层铁沉积;6. 排除肿瘤、感染或其他病因
可能的 CAA-ri	1. 年龄≥40 岁;2. 急性、亚急性或慢性起病;3. 具有≥1 项下列临床症状:头痛、意识水平下降、行为改变、局灶性神经症状、癫痫(症状不是直接由急性脑出血导致);4. MRI 可见白质高信号快速进展至皮层下白质;5. SWI 可见存在≥1 个下列皮层-皮层下出血病灶:脑出血、脑微出血、浅皮层铁沉积;6. 排除肿瘤、感染或其他病因

六、现有诊断标准的局限性

首先,CAA 临床诊断标准均来自于西方患者队列的研究,尚缺乏在东方人群中进行的临床-病理对照研究来进一步证实其在我国患者中应用的敏感性和特异性;其次,东方人群的脑小血管病疾病负担显著高于西方人群,尤其是高血压的高患病率使得深部和脑叶多发微出血灶(混合性微出血)共存的比例在东方人群中明显升高^[20],为临床诊断 CAA 带来了难度;第三,目前 CAA 临床诊断仍依赖于基因和影像学检查,而可以反映 CAA 早期病理生理改变的淀粉样、tau 蛋白正电子发射计算机断层显像(PET)和脑脊液、外周血生物标志物在 CAA 诊断中的应用尚不明确,有待未来进一步研究。

七、小结

CAA 的诊断在临床中有重要意义,一方面,对需要进行抗栓治疗患者的临床决策起一定作用;另一方面,精确的诊断标准可以为 CAA 患者的预后判断及其相关临床试验提供依据。越来越多的生物和影像标志

物使得诊断标准的特异性和敏感性不断提升,但目前也存在对 CAA 认识不足、诊断不规范、缺乏国内大规模队列研究的现状,有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2):320-327.
- [2] Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS) [J]. *Lancet*, 2001, 357(9251):169-175.
- [3] Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, et al. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: A meta-analysis [J]. *Neurology*, 2017, 89(8):820-829.
- [4] Robert ES, Eugene JM, William FM, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 22-1996. Cerebral hemorrhage in a 69-year-old woman receiving warfarin [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(3):189-196.
- [5] Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria [J]. *Neurology*, 2001, 56(4):537-539.
- [6] Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neurology*, 2010, 74(17):1346-1350.
- [7] Charidimou A, Jäger RH, Fox Z, et al. Prevalence and mechanisms of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neurology*, 2013, 81(7):626-632.
- [8] Linn J, Wollenweber FA, Lummel N, et al. Superficial siderosis is a warning sign for future intracranial hemorrhage [J]. *J Neurol*, 2013, 260(1):176-181.
- [9] Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(3):232-240.
- [10] Smith EE, Wollenweber FA. Cerebellar Microbleed Patterns: Potential Relevance for the Boston Criteria, Version 2.0 [J]. *Stroke*, 2020, 51(1):4-5.
- [11] 苏娅, 程忻, 王铁卿, 等. 28 例脑淀粉样血管病白质损害的临床特征 [J]. *中国临床神经科学*, 2017, 25(5):505-511.
- [12] Kandel BM, Avants BB, Gee JC, et al. White matter hyperintensities are more highly associated with preclinical Alzheimer's disease than imaging and cognitive markers of neurodegeneration [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2016, 4:18-27.
- [13] Van Rooden S, van Opstal AM, Labadie G, et al. Early Magnetic Resonance Imaging and Cognitive Markers of Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy [J]. *Stroke*, 2016, 47(12):3041-3044.
- [14] Thanprasertsuk S, Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, et al. Posterior white matter disease distribution as a predictor of amyloid angiopathy [J]. *Neurology*, 2014, 83(9):794-800.
- [15] Charidimou A, Boulouis G, Haley K, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy [J]. *Neurology*, 2016, 86(6):505-511.
- [16] Charidimou A, Jaunmuktane Z, Baron JC, et al. White matter perivascular spaces: an MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy? [J]. *Neurology*, 2014, 82(1):57-62.
- [17] Chu S, Xu F, Su Y, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA)-Related Inflammation: Comparison of Inflammatory CAA and Amyloid-β-Related Angiitis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51(2):525-532.
- [18] Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, et al. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(1):20-26.
- [19] Auriel E, Charidimou A, Gurol ME, et al. Validation of Clinico-radiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(2):197-202.
- [20] Tsai HH, Tsai LK, Chen YF, et al. Correlation of Cerebral Microbleed Distribution to Amyloid Burden in Patients with Primary Intracerebral Hemorrhage [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:44715.

(收稿日期:2020-05-19)

(本文编辑:张一冰)