



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.003

· 综述与讲座 ·

遗传性脑小血管病诊疗的研究进展

郭蕾 江凌玲 陈玮琪 王伊龙

[关键词] 遗传性脑小血管病; 诊断; 治疗

脑小血管病(CSVD)是由各种原因引起脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉受累所导致的临床、影像和病理综合征^[1],占卒中病因的20%、痴呆病因的45%^[2-3],是一种与年龄相关的常见疾病。随着分子遗传学的发展,多种引起CSVD的致病基因被发现,CSVD继而被粗略地分为散发性和遗传性CSVD,其中遗传性CSVD约占5%^[4]。与散发性CSVD相比,遗传性CSVD在基因特点、临床分类、影像学 and 病理学表现方面不完全相同,因此在诊疗方面也有区别。然而,除Fabry病(FD)外,目前尚无针对遗传性CSVD的有效临床治疗手段。本文结合国内外指南及相关文献,对目前研究较多的遗传性CSVD进行综述,概述其近年诊疗方面的研究进展。

一、遗传性CSVD分类

根据累及小血管病因及病理改变,CSVD被分为6大类,其中与遗传相关的两类为遗传性脑淀粉样血管病(CAA)和其他除外CAA的遗传性CSVD[如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(CADASIL)、伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病(CARASIL)、伴卒中和白质脑病的组织蛋白酶A相关性动脉病(CARASAL)、FD、视网膜血管病变伴白质脑病和多系统损害(RVCL-S)及COL4A1/2相关CSVD等^[1]。不同遗传性CSVD在病

理改变、累及的小血管结构及病理生理机制方面表现出不同的特征(表1)。但是,数项经典遗传性CSVD的研究表明,神经血管单元完整性破坏(包括细胞外基质紊乱)是致病的主要途径^[5]。

二、各类遗传性CSVD的诊疗进展

1. CADASIL

CADASIL是NOTCH3基因(Chr19p13.12)突变导致的常染色体显性遗传性脑小动脉病,是最常见的一种遗传性CSVD。NOTCH3基因编码跨膜受体蛋白主要在血管平滑肌细胞和周细胞上表达^[6]。CADASIL患者可观察到受累小血管平滑肌细胞萎缩和变性^[7],临床上表现为先兆偏头痛、复发性卒中、精神症状及认知功能下降等。60%~85%的患者出现短暂性脑缺血发作和脑梗死;60%出现以执行功能受损为主的认知功能下降,并随年龄增长和卒中的反复发作而恶化^[8],最终进展为残疾和痴呆。CADASIL患者的典型影像学表现见图1。

CADASIL的致病突变集中在NOTCH3蛋白类表皮生长因子重复序列(EGFR)区域,主要引起半胱氨酸残基数量不均^[9]。突变基因检测具有近乎100%的特异性和敏感性,为诊断金标准。电镜观察血管平滑肌细胞周围颗粒状嗜银物质(GOM)沉积及NOTCH3蛋白免疫组化染色亦具有较高特异性和敏感性^[10-11]。最新诊疗共识提出,NOTCH3突变检测为CADASIL的确诊依据;当基因检测显示临床意义未明突变时,皮肤活检可作为诊断手段;对于不明原因的皮质下梗死、广泛对称性白质病变和基底节区多发性腔隙性梗死,且伴先兆偏头痛、复发性缺血性卒中或痴呆家族史者,应怀疑CADASIL^[12-13]。

CADASIL尚无特异性治疗方法,目前主要给予对症治疗。偏头痛治疗可遵循常规临床指南。利培酮、丙戊酸钠等对精神症状可能有治疗作用^[14]。对于伴有认知障碍的患者,多奈哌齐可能对其执行功能有改

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81825007、81901177);科技部“十三五”国家重点研发计划(2017YFC1307900);第三批国家“万人计划”科技创新领军人才;中国科协青年人才托举工程(2020QNR001);北京市科技计划项目(D171100003017001);北京市百千万人才工程(2018A12);青年北京学者;北京高校卓越青年科学家计划项目(BJJWZYJH01201910025030);首都医科大学附属北京天坛医院青年基金项目(2018-YQN-1);首都医科大学附属北京天坛医院苗圃项目(2020MP01)

作者单位:100070 北京,首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心

通讯作者:王伊龙,E-mail:yilong528@gmail.com

表 1 主要遗传性 CSVD 的特征

| 疾病 | 致病基因 | 遗传方式 | 受累血管 | 病理改变 | 病理特点 | 病理生理机制 | 临床特点 | 影像学特点 |
|------------------|----------------------|------|------|------|---|----------|---|--|
| CADASIL | NOTCH3 | AD | 小血管 | 缺血性 | 血管平滑肌细胞萎缩变性;微动脉管壁 GOM 沉积 | 血管平滑肌细胞病 | 好发于中青年,复发性卒中、认知衰退、先兆偏头痛、情绪及步态障碍 | 腔隙性梗死、WMHs、CMBs、脑萎缩、PVS 扩大;特异性双侧额前极 WMHs |
| CARASIL | HTRA1 | AR | 小血管 | 缺血性 | 小动脉中膜玻璃样变、内膜增生、管腔变窄 | 血管平滑肌细胞病 | 好发于中青年,复发性卒中、认知及步态障碍、早发性脱发、脊椎病变 | 腔隙性梗死、WMHs;可有双侧额前极 WMHs |
| CARASAL | CTSA | AD | 小血管 | 混合性 | 弥漫的白质病变和髓鞘脱失,轴索相对保留;脑血管动脉粥样硬化、管壁纤维化、平滑肌细胞缺失 | 血管代谢性病变 | 顽固性高血压、卒中、认知功能减退,可伴肌肉痉挛、偏头痛 | 室旁和深部白质、基底核、丘脑、脑干多灶性异常信号 |
| FD | GLA | X 连锁 | 大小血管 | 混合性 | 血管内皮细胞、平滑肌细胞胞质内充满嗜锇髓样小体 | 血管代谢性病变 | 多系统受累,卒中、严重肢端感觉异常、血管角化瘤、角膜营养不良、心或肾功能不全、排汗异常 | 腔隙性梗死、WMHs、CMBs |
| RVCL-S | TREX1 | AD | 小血管 | 缺血性 | 血管基底膜增厚及多层化改变;血管壁纤维素样坏死,玻璃样变 | 血管内皮细胞病 | 主要脑和眼受累,白质脑病、视网膜病变、高血压、偏头痛、癫痫、贫血、雷诺现象 | WMHs 伴或不伴结节样强化,白质钙化;颅内肿瘤样病变 |
| COL4A1/2 相关 CSVD | COL4A1 COL4A2 | AD | 小血管 | 混合性 | 小血管基底膜增厚或局限性紊乱,与平滑肌分离 | 血管间质病变 | 多系统受累,卒中、颅内动脉瘤、癫痫、肌肉痉挛、肾功能不全、肾和肝囊肿、眼部症状 | 脑出血;CMBs、皮层下 WMHs、腔隙性梗死;脑穿通畸形 |
| CAA | APP ITM2B CST3 | AD | 小血管 | 出血性 | 脑小血管壁内 β 淀粉样物质沉积 | 血管间质病变 | 血管性痴呆、反复或多发性脑叶出血、精神症状、癫痫发作 | 脑叶出血、CMBs、皮层表面铁沉积 |
| PXE | ABCC6 | AR | 大小血管 | 缺血性 | 血管中层弹性纤维进行性钙化 | 血管间质病变 | 多器官受累,皮肤损害、心脑血管、消化道、眼、肾脏病变 | 可有缺血性卒中、白质病变、动脉瘤、脑出血表现 |
| MELAS | mtDNA | 母系遗传 | 小血管 | 缺血性 | 小血管内皮细胞和平滑肌细胞线粒体增生;肌肉组织破碎样红纤维 | 血管代谢性病变 | 多在青少年发病,线粒体脑病、高乳酸血症和卒中样发作 | 卒中样发作期皮层或皮层下长 T2 信号,呈层状坏死改变 |

注:AD:常染色体显性遗传;AR:常染色体隐性遗传;WMHs:脑白质高信号;CMBs:脑微出血;PVS:血管周围间隙

善作用^[15]。吸烟、高血压等传统血管危险因素与 CADASIL 卒中和偏头痛风险增加有关^[16-17],可建议患者戒烟及控制血压。对于小血管急性缺血性卒中患者不应给予溶栓治疗,除非并发大动脉梗阻^[12]。短期阿托伐他汀治疗未能改善 CADASIL 脑血流^[18],因此对于胆固醇正常者不推荐应用他汀类药物^[12]。随着机制研究的深入,有学者提出通过外显子跳跃去除突变的 EGFR 区域,以消除突变 NOTCH3 的累积及一系列负性级联反应^[19]。此外,研究发现干细胞因子和粒细胞集落刺激因子可改善 CADASIL 小鼠的认知功能^[20],干细胞治疗可能成为 CADASIL 最有前景的治疗手段之一。

2. CARASIL

CARASIL 是由丝氨酸蛋白酶 (HTRA1) 基因 (Chr10q26.3) 纯合突变所致。HTRA1 纯合突变可引起转化生长因子(TGF)- β 信号通路异常,导致常染色体隐性遗传性 CSVD^[21];而 HTRA1 杂合突变则导致常

染色体显性 CSVD^[22]。尸检发现,CARASIL 患者脑和脊髓小血管出现内膜增生、玻璃样变性、管腔变窄等小动脉硬化表现^[23]。患者可表现为早发性脱发、严重腰痛、进行性加重的痴呆和步态障碍,部分患者亦出现复发性腔隙性卒中、情绪异常、假性球麻痹、脊椎病等,平均病程 20 ~ 30 年^[24]。CARASIL 患者的典型影像学表现见图 2。

电镜下 CARASIL 患者脑标本中病变血管几乎未观察到 GOM 存在^[23]。其他器官的小血管病变与脑血管相比更为轻微且无特征性改变^[25],因此皮肤或肌肉活检无法诊断。CARASIL 诊断主要依靠基因检测,其检出率 > 95%^[21]。CARASIL 诊断要点与 CADASIL 相似;HTRA1 纯合突变为确诊依据;对于不明原因反复发作的腔隙性卒中伴严重 WMHs 的病例,尤其与早发性脱发、腰痛或脊椎病相关者,应怀疑 CARASIL^[12-13]。

CARASIL 目前无特效治疗方法。对于脑微出血患者,临床常给予抗血小板聚集和降压治疗,但无充

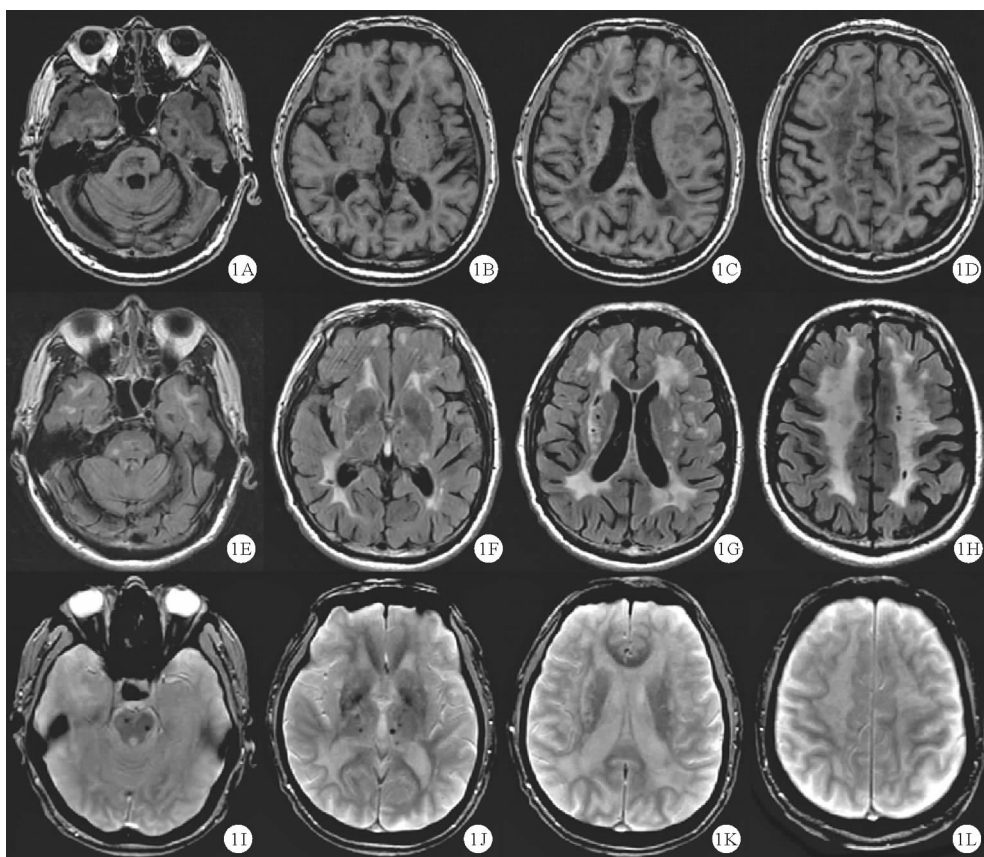


图 1 CADASIL 患者影像学表现^[8]: A ~ D: MRI 显示 T1WI 脑干、基底节、豆状核腔隙性梗死; E ~ H: FLAIR 像深部小梗死灶及颞前极融合的 WMHs; I ~ L: T2*WI 脑干及丘脑微出血

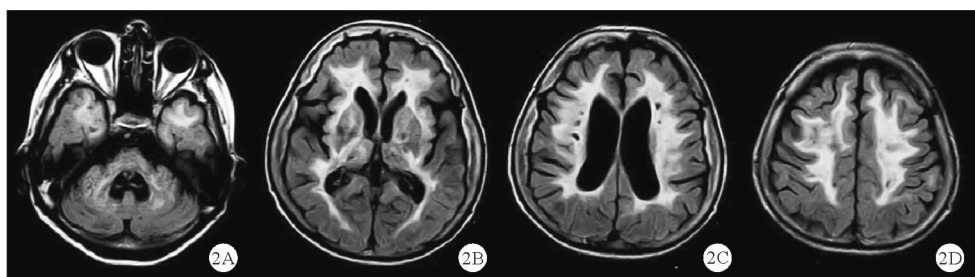


图 2 CARASIL 患者影像学表现^[24]: FLAIR 像广泛白质病变, 包括颞叶前部受累, 伴室周和丘脑多个腔隙灶及内囊、外囊高信号

足证据支持其疗效^[12]。步态障碍可进行物理康复训练, 有助于改善协调困难。痉挛状态可考虑应用巴氯芬、替托尼定等药物^[26]。情绪障碍和脊椎病的治疗遵循专科标准治疗。血管危险因素会加重 CADASIL 病情, 亦可能对其他单基因遗传性 CSVD 有类似作用, 因此建议患者戒烟及控制血压。基于对发病机制的研究, 增强 *HTRA1* 或降低 *TGF-β* 活性等针对性治疗策略被提出, 用于其他疾病如马凡综合症的 *TGF-β* 信号通路抑制剂也被考虑用于 CARASIL 治疗^[24]。

3. CARASAL

CARASAL 是 *CTSA* 基因 (Chr20q13.12) 突变引起的常染色体显性遗传病。*CTSA* 基因编码组织蛋白酶 A, 突变可影响其活性从而减少内皮素-1 裂解, 导致血

管收缩及脑组织缺氧, 表现出白质病变和顽固性高血压^[27]。CARASAL 的常见发病年龄为 30 ~ 40 岁, 患者可表现为顽固性高血压、卒中、认知功能减退三联征, 亦可出现发作性头痛、步态异常、肌肉痉挛等。MRI 检查结果表现为类似散发性 CSVD 的特征, 以室旁和深部白质、基底核、丘脑、脑干等处信号改变为主, 微出血、腔隙并不常见^[27-28]。

CARASAL 应综合临床表现、影像学检查和 *CTSA* 基因检测进行诊断。对于有卒中家族史、认知障碍、顽固性高血压表现及不明原因的广泛幕上或幕下白质和灰质高信号的 CSVD 患者, 应怀疑 CARASAL。目前, CARASAL 尚无特效治疗方法, 可对患者出现的认知障碍、肌肉痉挛、偏头痛等予以对症处理, 对于顽固性高

血压进行监测及规范治疗^[29]。

4. FD

FD 是 α 半乳糖苷酶 A (*GLA*) 基因 (ChrXq22.1) 突变导致的 X 连锁代谢疾病, *GLA* 突变引起鞘脂类球藻神经酰胺 (Gb3) 及其去乙酰化衍生物 (lyso-Gb3) 在血管内皮细胞和平滑肌细胞、肾脏、心脏、背根神经节积累^[30]。与女性杂合突变患者相比, 男性表型更重且发病更早, 可在儿童期起病。经典型 FD 可出现严重肢端感觉异常、血管角化瘤、角膜营养不良、肾功能不全、左心室肥大、卒中等^[30], 卒中常在 20 ~ 50 岁发病, 86.8% 为缺血性卒中^[31]。FD 患者影像学表现的典型影像学表现见图 3。

GLA 突变检测是诊断 FD 的金标准, 且有助于疾病表型确立及家系分析^[32]。男性患者亦可通过检测血浆、白细胞中 α -GLA 活性诊断^[33], 但 30% 的女性患者酶活性可正常^[34], 因此女性不能据此诊断 FD。电镜下足细胞、肾小管上皮细胞、心肌细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞等胞质内充满嗜银髓样小体为 FD 特征性病理表现^[33], 有助于 FD 诊断。此外, lyso-Gb3、hsTNT 等生物标志物可能有助于 FD 的诊断和分期^[35]。

与其他遗传性 CSVD 不同, 酶替代疗法 (ERT) 通

过体外合成 α -GLA 替代体内缺陷酶可特异性治疗 FD。多项临床研究结果显示, 阿加糖酶可缓解 FD 症状, 改善受累器官功能及减少并发症^[36-37], 且尽早开始 ERT 获益更大^[36,38]。酶增强治疗也是特效治疗方法, 分子伴侣如米加司他可与突变的 *GLA* 结合, 稳定其正常折叠结构, 增强 FD 患者的酶活性, 改善肾脏等器官功能^[39]。最新诊疗共识提出, FD 不是系统性溶栓的禁忌证; 血栓切除术可用于大脑动脉近端闭塞者; FD 患者首次发生脑血管事件后应接受抗栓治疗^[32]。对于各器官损害应给予对症治疗, 如应用卡马西平、苯妥英等缓解肢体疼痛^[40]; 应用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 减轻蛋白尿, 严重者进行肾移植^[32]。此外, 第二代 ERT、底物还原治疗、基于 mRNA 和基因等新的治疗方法也在研究中^[41]。

5. RVCL-S

RVCL-S 是多器官系统受累的常染色体显性遗传病, 由 *TREX1* 基因 (Chr3p21.3-21.2) 杂合突变引起。RVCL-S 的主要特征为视网膜和脑微血管病变, 常在 30 ~ 50 岁发病, 可表现出视力下降和视野缺损、偏瘫、偏头痛、认知障碍、精神障碍、癫痫、肝肾功能异常、高

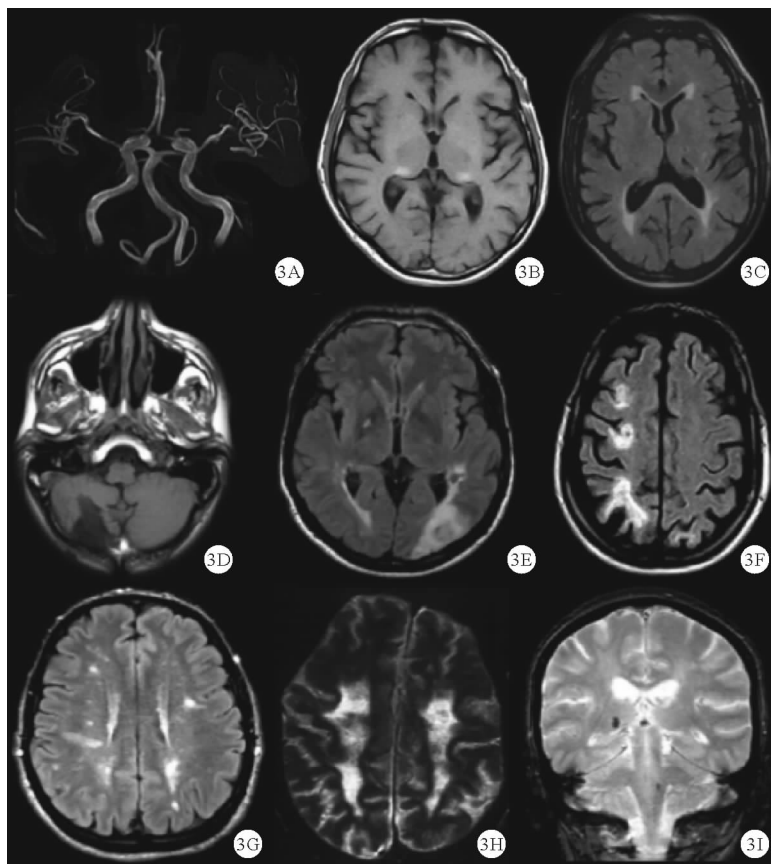


图 3 FD 患者影像学表现^[12]: A ~ C: 基底动脉扩张延长, 双侧丘脑枕核 T1 高信号, 腔隙性卒中; D ~ F: 后循环缺血后脑软化, 急性大脑中动脉脑梗死, 分水岭脑梗死; G ~ I: 局灶性和融合性白质改变, 弥漫性白质改变和萎缩, 微出血

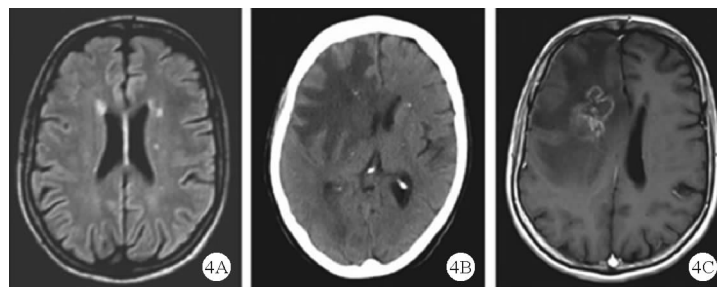


图4 RVCL-S 患者影像学表现^[42]:A:深部及室周 WMHs;B、C:右额叶边缘强化病灶,伴周围水肿、占位效应及钙化

血压、贫血、雷诺现象等。影像学呈现颅内肿瘤样病变,WMHs 伴或者不伴结节样强化、白质钙化等^[42]。RVCL-S 患者的典型影像学表现见图 4。

RVCL-S 可通过 *TREX1* 突变检测诊断,致病突变检出率 >99%^[43]。对于有视觉障碍、神经功能损伤和相应影像表现且有家族史者应怀疑 RVCL-S。此外,血管性血友病因子(vWF)抗原、vWF 前肽和血管紧张素 II (Ang II)可作为疾病早期生物标志物^[44]。

RVCL-S 尚无特异性治疗方法。视网膜血管病变可进行激光治疗;黄斑水肿可应用贝伐珠单抗治疗;对于高血压、偏头痛、癫痫、贫血、消化道出血等给予相应的专科治疗^[43]。糖皮质激素可能减轻病灶周围的炎症及水肿^[45],但目前尚无充足证据支持免疫抑制治疗的疗效。

6. *COL4A1/2* 相关 CSVD

COL4A1/2 基因位于 Chr13q34,编码Ⅳ型胶原 α -1 和 2 链,参与构成包括脑小血管在内的血管基底膜。*COL4A1/2* 基因突变可导致胶原链沉积、基底膜缺陷和内质网应激^[46]。患者可表现出卒中、脑微出血、白质脑病、颅内动脉瘤、癫痫、肌肉痉挛、肾脏和眼部异常等广泛多变的表型^[47-48]。出血性卒中约是缺血性卒中的 2 倍,脑出血在婴儿、儿童和成人中均可出现,且与活动、创伤和抗凝治疗有关^[12,49]。

COL4A1/2 相关 CSVD 的诊断应基于临床表型、家族史及遗传学检测。当患者出现不明原因的深部脑出血、WMHs、脑穿通畸形,伴视网膜血管迂曲扩张、早期白内障、眼前节异常、婴儿偏瘫、颅内动脉瘤、肌肉痉挛、血尿、肾功能不全、肾或肝囊肿家族史,或出现早发性脑桥梗死时,应怀疑由 *COL4A1/2* 突变引起^[12]。

对于 *COL4A1/2* 相关 CSVD 的管理,最新诊疗共识不推荐静脉溶栓、抗血小板聚集或抗凝治疗;应避免时间长、强度高或有头部外伤风险的体育运动;*COL4A1/2* 突变的胎儿分娩时应考虑剖腹产^[12]。除促进突变 *COL4A* 降解外,减少突变蛋白胞内累积也可成为 *COL4A* 相关 CSVD 的治疗靶点。研究发现 4-苯基丁酸钠(4PBA)可减少胞内突变 *COL4A* 累积,缓解内

质网应激^[46],降低脑出血的发生风险^[50]。

三、总结

遗传因素是 CSVD 少见的病因之一,遗传性 CSVD 临床上常表现为多系统疾病,其症状、体征、影像学表现及实验室检查等与散发性 CSVD 有所区别。临床医生应加强对遗传性 CSVD 的认识,关注发病年龄早、有家族史、典型临床和影像学表现的脑小血管病患者,对于疑似患者进行分子遗传学或其他检测以明确或排除遗传性 CSVD 的诊断,并给予相应治疗。

参 考 文 献

- [1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: From pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (7): 689-701.
- [2] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2011, 42 (9): 2672-2713.
- [3] Nam KW, Kwon HM, Lim JS, et al. The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (10): e0184944.
- [4] Federico A, Donato ID, Bianchi S, et al. Hereditary cerebral small vessel diseases: A review [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 322 (1-2): 25-30.
- [5] Tan R, Traylor M, Rutten-Jacobs L, et al. New insights into mechanisms of small vessel disease stroke from genetics [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131 (7): 515-531.
- [6] Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia [J]. *Nature*, 1996, 383 (6602): 707-710.
- [7] Craggs L, Yamamoto Y, Deramecourt V, et al. Microvascular pathology and morphometrics of sporadic and hereditary small vessel diseases of the brain [J]. *Brain Pathol*, 2014, 24 (5): 495-509.
- [8] Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. CADASIL [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8 (7): 643-653.
- [9] Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients [J]. *Lancet*, 1997, 350 (9090): 1511-1515.
- [10] Malandrini A, Gaudiano C, Gambelli S, et al. Diagnostic value of ultrastructural skin biopsy studies in CADASIL [J]. *Neurology*, 2007, 68 (17): 1430-1432.
- [11] Joutel A, Favrole P, Labauge P, et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis [J]. *Lancet*, 2001, 358 (9298): 2049-2051.
- [12] Mancuso M, Arnold M, Bersano A, et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: Diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27 (6):

- 909-927.
- [13] 曾进胜, 刘鸣, 崔丽英. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(9): 710-715.
 - [14] Ho CSH, Mondry A. CADASIL presenting as schizophreniform organic psychosis [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2015, 37(3): 273. e11-e13.
 - [15] Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: A randomised double-blind trial in CADASIL [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(4): 310-318.
 - [16] Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ, et al. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: Study in 200 consecutively recruited individuals [J]. Stroke, 2010, 41(4): 630-634.
 - [17] Singhal S, Bevan S, Barrick T, et al. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype [J]. Brain, 2004, 127(Pt9): 2031-2038.
 - [18] Peters N, Freilinger T, Opherk C, et al. Effects of short term atorvastatin treatment on cerebral hemodynamics in CADASIL [J]. J Neurol Sci, 2007, 260(1-2): 100-105.
 - [19] Rutten JW, Dauwerse HG, Peters DJ, et al. Therapeutic *NOTCH3* cysteine correction in CADASIL using exon skipping: in vitro proof of concept [J]. Brain, 2016, 139(Pt4): 1123-1135.
 - [20] 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.
 - [21] Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of *HTRA1* mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease [J]. N Engl J Med, 2009, 360(17): 1729-1739.
 - [22] Verdura E, Hervé D, Scharer E, et al. Heterozygous *HTRA1* mutations are associated with autosomal dominant cerebral small vessel disease [J]. Brain, 2015, 138(Pt8): 2347-2358.
 - [23] Yanagawa S, Ito N, Arima K, et al. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy [J]. Neurology, 2002, 58(5): 817-820.
 - [24] Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O. Features of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy [J]. Stroke, 2014, 45(11): 3447-3453.
 - [25] Fukutake T, Hirayama K. Familial young-adult-onset arteriosclerotic leukoencephalopathy with alopecia and lumbago without arterial hypertension [J]. Eur Neurol, 1995, 35(2): 69-79.
 - [26] Onodera O, Nozaki H, Fukutake T. *HTRA1* disorder. In: GeneReviews [M/OL]. Seattle: University of Washington, 1993 (2019-11-07) [2020-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32533/>
 - [27] Bugiani M, Kevelam SH, Bakels HS, et al. Cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL) [J]. Neurology, 2016, 87(17): 1777-1786.
 - [28] Hervé D, Chabriat H, Rigal M, et al. A novel hereditary extensive vascular leukoencephalopathy mapping to chromosome 20q13 [J]. Neurology, 2012, 79(23): 2283-2287.
 - [29] Finsterer J, Scorza CA, Scorza FA, et al. Update on hereditary, autosomal dominant cathepsin-A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL) [J]. Acta Neurol Belg, 2019, 119(3): 299-303.
 - [30] Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease [J]. Lancet, 2008, 372(9647): 1427-1435.
 - [31] Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: Current status of knowledge [J]. Stroke, 2015, 46(1): 302-313.
 - [32] Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients [J]. Mol Genet Metab, 2018, 123(4): 416-427.
 - [33] 中国法布里病专家协作组. 中国法布里病 (Fabry 病) 诊治专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93(4): 243-247.
 - [34] Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease [J]. Clin Genet, 2016, 89(1): 44-54.
 - [35] Kramer J, Weidemann F. Biomarkers for diagnosing and staging of Fabry disease [J]. Curr Med Chem, 2018, 25(13): 1530-1537.
 - [36] Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease [J]. J Med Genet, 2015, 52(5): 353-358.
 - [37] Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2001, 285(21): 2743-2749.
 - [38] Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease [J]. Mol Genet Metab, 2018, 124(3): 189-203.
 - [39] Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat [J]. N Engl J Med, 2016, 375(6): 545-555.
 - [40] Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, et al. Pain in Fabry disease: Practical recommendations for diagnosis and treatment [J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22(7): 568-576.
 - [41] van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, et al. Developments in the treatment of Fabry disease [J]. J Inher Metab Dis, 2020. [Epub ahead of print]
 - [42] Stam AH, Kothari PH, Shaikh A, et al. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations [J]. Brain, 2016, 139(11): 2909-2922.
 - [43] Boer Id, Pelzer N, Terwindt G, et al. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations. In: GeneReviews [M/OL]. Seattle: University of Washington, 1993 (2019-09-19) [2020-05-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546576/>.
 - [44] Pelzer N, Bijkerk R, Reinders MEJ, et al. Circulating endothelial markers in retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations [J]. Stroke, 2017, 48(12): 3301-3307.
 - [45] Vodopivec I, Oakley DH, Perugino CA, et al. A 44-year-old man with eye, kidney, and brain dysfunction [J]. Ann Neurol, 2016, 79(4): 507-519.
 - [46] Murray LS, Lu Y, Taggart A, et al. Chemical chaperone treatment reduces intracellular accumulation of mutant collagen IV and ameliorates the cellular phenotype of a *COL4A2* mutation that causes haemorrhagic stroke [J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(2): 283-292.
 - [47] Meuwissen MEC, Halley DJJ, Smit LS, et al. The expanding phenotype of *COL4A1* and *COL4A2* mutations: Clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature [J]. Genet Med, 2015, 17(11): 843-853.
 - [48] Verdura E, Hervé D, Bergametti F, et al. Disruption of a miR-29 binding site leading to *COL4A1* upregulation causes pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy [J]. Ann Neurol, 2016, 80(5): 741-753.
 - [49] Gould DB, Phalan FC, Mil SEv, et al. Role of *COL4A1* in small-vessel disease and hemorrhagic stroke [J]. N Engl J Med, 2006, 354(14): 1489-1496.
 - [50] Jones FE, Murray LS, McNeilly S, et al. 4-Sodium phenyl butyric acid has both efficacy and counter-indicative effects in the treatment of *COL4A1* disease [J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(4): 628-638.

(收稿日期: 2020-05-17)

(本文编辑: 张一冰)