

· 标准与指南 ·

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病(CADASIL)临床诊疗指南(2022版)计划书

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经科 中华医学会神经病学分会脑血管病学组

【摘要】 为进一步规范我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病的临床诊疗决策,亟需构建基于循证医学证据的临床诊疗指南。本文参考《世界卫生组织指南制订手册》以及《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》,注册并撰写《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病(CADASIL)临床诊疗指南(2022版)》(以下简称指南),并遵循循证指南制订流程,制订和发布正式指南文件。指南计划书主要介绍指南制订的背景、启动与规划以及简明的制订方法,以为后续指南的成功发布奠定基础。

【关键词】 CADASIL; 诊疗指南; 计划书(非 MeSH 词)

Chinese guideline for the diagnosis and management of CADASIL (2022 edition): a protocol

Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College; Cerebrovascular Diseases Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association

Corresponding author: ZHU Yi-cheng (Email: zhuych910@163.com)

【Abstract】 In order to promote the clinical diagnosis, management and treatment of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in China, it is necessary to construct evidence - based guidelines. The "Chinese guideline for the diagnosis and management of CADASIL (2022 edition)" will be written by using the World Health Organization (WHO) Guidelines Development Manual" and "Principles for Developing/Revising Clinical Diagnosis and Treatment Guidelines in China (2022 Edition)", and follow the evidence - based guidance development process to develop and publish formal guidance. This guide plan mainly describes the background, initiation and planning of the guide, as well as a concise development method to lay the foundation for the successful release of the subsequent guide.

【Key words】 CADASIL; Diagnostic and treatment guideline; Protocol (not in MeSH)

This study was supported by Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College Medical Science and Health Technology Innovation Project (No. 2022-I2M-1-001, 2021-I2M-1-003).

Conflicts of interest: none declared

一、指南制订背景

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病(CADASIL)是定位于第 19 号染色

体的 *NOTCH3* 基因变异所导致的遗传性脑小血管病^[1]。该病于 1993 年首次命名,是目前已知最为常见的遗传性脑小血管病,其典型临床表现包括偏头痛、缺血性卒中、认知功能障碍和情绪障碍等。自 1993 年以来,全球范围内已开展大量关于 CADASIL 的研究,在流行病学、临床表现、影像学特征、遗传学,以及病理生理学机制等方面均取得突破性进展,但在临床表型异质性的潜在机制、诊断和治疗等环节还存在很多令人困惑之处:首先,对于

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.11.002

基金项目:中国医学科学院北京协和医学院医学与健康科技创新工程(项目编号:2022-I2M-1-001);中国医学科学院北京协和医学院医学与健康科技创新工程(项目编号:2021-I2M-1-003)

通讯作者:朱以诚,100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经科,Email:zhuych910@163.com

CADASIL 患病率、临床表现和影像学特征的早期认识主要源于法国和德国的队列研究^[2-4],然而近年越来越多的研究显示亚裔人群 CADASIL 患病率、临床表现与高加索人群存在差异^[5-10]。其次,CADASIL 虽然是早发型脑小血管病,但其临床表现和病程存在较大异质性,即使同一家系的不同个体亦存在显著差异^[4],如与携带编码第 7~34 个表皮生长因子受体(*EGFR*)基因变异的患者相比,携带编码第 1~6 个 *EGFR* 基因致病性变异的 CADASIL 患者脑卒中发病年龄更小、脑白质高信号负荷更重、临床预后更差^[11-12],但这种突出的临床异质性原因目前尚不完全清楚。再次,基因检查发现 *NOTCH3* 基因致病性变异或组织活检、尸检发现受累血管中层颗粒性电子致密嗜银物质(GOM)沉积是诊断 CADASIL 的“金标准”^[13]。大量早期研究显示,CADASIL 的致病性变异均发生在编码 34 个 *EGFR* 的第 2~24 号外显子,导致 *NOTCH3* 基因受体细胞外区域某一特定的 *EGFR* 出现奇数半胱氨酸残基^[13],这也是公认的经典致病性变异。然而新近研究发现,临床影像学疑诊的 CADASIL 患者携带的 *NOTCH3* 基因变异并不导致半胱氨酸残基数目改变,其皮肤组织活检 GOM 沉积阳性率也不完全一致,此类突变的致病性仍存争议^[14],给临床诊断带来一定困难。最后,目前尚缺乏有效针对 CADASIL 病因的特异性治疗手段,主要以对症治疗、改善患者生活质量为目标;现有的脑卒中预防措施主要基于指南推荐的非心源性缺血性卒中的预防,缺乏大规模随机对照试验;基因治疗或清除异常突变蛋白是未来治疗的新方向,但尚处于探索阶段。

二、指南制订的启动与规划

目前,国内外尚无 CADASIL 诊断与治疗指南或共识。欧洲神经病学学会(EAN)于 2020 年发布《单基因脑小血管病:诊断与治疗》^[15],旨在指导遗传性脑小血管病临床管理,但其对 CADASIL 的基因诊断与治疗仅给出部分推荐性意见;2021 年欧洲学者发布的《遗传性脑小血管病与脑卒中:诊断与治疗指南》^[16],基于既往研究和临床经验提出了简洁的临床实践指导。但上述国外专家共识对于临床医务人员的实际指导作用有限,而国内目前尚无 CADASIL 诊断与治疗指南或共识,加之上述令人困惑之处,迫切需要一个针对中国 CADASIL 患者、具有临床指导意义的实践指南,以更好地改善预后,减轻家庭及整个社会经济负担。基于此,由中华医

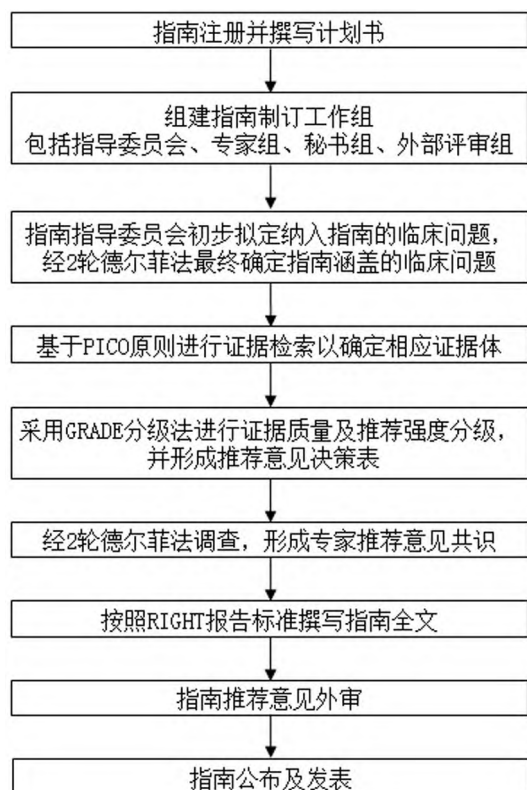
学会神经病学分会脑血管病学组、中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经科牵头制订了第一版《中国伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)临床诊疗指南(2022 版)》(以下简称指南),旨在规范和指导 CADASIL 的临床诊疗决策,为临床诊疗提供依据。

三、指南制订原则与方法

指南于 2022 年 3 月由中华医学会神经病学分会脑血管病学组、中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经科发起,中国医学科学院北京协和医学院临床流行病学系和兰州大学循证医学中心“推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)”中国中心提供技术支持与方法学指导。遵循《世界卫生组织(WHO)指南制订手册》^[17]以及《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》^[18]制订流程以及相关方法学标准,并参考指南研究与评价工具 II (AGREE II)及卫生保健实践指南的报告条目(RIGHT),制订并撰写指南计划书和正式指南文件,制订技术路线见图 1。

1. 指南注册与计划书 指南制订前已在国际实践指南注册平台(<http://guidelines-registry.cn>)完成中英文双语注册(注册号:IPGRP-2022CN186)。本文为指南计划书,将详细介绍适用于指南制订的各个关键环节的方法、流程以及注意事项,为科学合理地制订指南提供纲要性和指导性文件。

2. 组建指南制订工作组 2022 年 3 月指南制订工作组成立,下设指导委员会、专家组、秘书组和外部评审组共 4 个小组。工作组成员由包括临床专家、循证医学专家、遗传学专家在内的多学科专家组成。(1)指导委员会:由中华医学会神经病学分会脑血管病学组组长成立,设 2 位主席(1 位为专业主席、1 位为指南制订方法学主席)和 1 位副主席。主要职责为确定指南主题和应用范围;批准指南计划书;收集、审核及管理其利益冲突声明;监督指南制订流程;审核批准指南推荐意见;批准指南发表。(2)专家组:由脑血管病专家、循证医学专家、遗传学专家组成。主要职责为确定人群(P)、干预措施(I)、对照(C)和结局(O)问题,并确定指南范围;评估 CADASIL 临床问题及结局指标重要性;撰写指南计划书;指导秘书组完成证据搜集和评价、证据分级和形成决策表;确定证据质量分级和达成推荐意见共识;处理外部评审意见;修改指南全文初稿并提交指导委员会审核。(3)秘书组:由具有临床医



PICO, 人群、干预措施、对照和结局; GRADE, 推荐分级的评估、判定与评价; RIGHT, 卫生保健实践指南的报告条目

图1 中国CADASIL临床诊疗指南制订技术路线图

Figure 1 The roadmap for development of Chinese guideline for the diagnosis and management of CADASIL.

学、循证医学专业背景,并具备制作系统评价经验的专业人员组成。主要职责为完成指南注册;起草指南计划书;收集和遴选临床问题和结局指标,并根据PICO原则构建临床问题;完成文献检索,制订系统评价、证据分级,撰写证据总结表;撰写指南全文初稿;完成外部评审协调工作并详细记录指南制订全过程。此外,在充分考虑潜在利益冲突、患者价值观和意愿的基础上,秘书组亦制定了指南利益冲突管理办法,指导委员会、专家组、秘书组所有成员需如实填写利益冲突声明表,并对存在利益冲突的成员进行评估和恰当管理;明确指南制订过程中是否接受医药企业资助。(4)外部评审组:由未直接参与指南制订的3~5位神经病学和循证医学领域专家组成,其主要任务是对形成的推荐意见及指南初稿进行审核,提出修改意见和建议。

3. 指南适用范围及使用人群 适用于所有CADASIL患者,专注的领域为CADASIL诊断、评估和治疗;使用人群为各级医院从事神经系统疾病相

关工作的临床医师、护士、技术人员及科研人员。

4. 临床问题的提出、收集、确定与重要性评价

(1)根据已发表的关于CADASIL的文献资料以及既往临床实践中遇到的问题,秘书组和专家组整理出临床问题初步清单(表1),交由指导委员会讨论。(2)指导委员会召集专家组对临床问题列表进行讨论。(3)根据专家组意见,形成CADASIL诊疗相关临床问题重要性评价问卷调查表(以下简称问卷调查表)。(4)秘书组将问卷调查表分别发放至指南制订专家组成员、临床一线医护人员以及科研人员(共29位),对临床问题进行相关性、清晰性和结局指标重要性评价。表1列示了上述人员对每项临床问题相关性、清晰性以及结局指标重要性评价的投票结果。相关性评价(1~4分):4分代表相关性最高,依次递减,1分代表无相关性。清晰性评价(1~4分):4分代表临床问题阐述清晰,依次递减,1分代表该问题阐述不清晰。结局指标重要性评价(GRADE中心推荐方法):1~3分表示缺乏重要性,4~6分表示重要,7~9分表示该结局指标对决策和推荐作用非常重要。秘书组基于问卷调查结果对临床问题和结局指标重要性评分进行排序,经合并、拆解形成最终纳入指南的临床问题(表2)。(5)将临床问题以PICO形式解构。

5. 指南推荐证据检索 CADASIL为罕见疾病,检索过程注重查全率。检索数据库包括英文数据库The Cochrane Library、MEDLINE、EMBASE;中文数据库中国知识基础设施工程(CNKI)、万方数据库。检索词包括CADASIL中文及英文全称、CADASIL缩写,以及各临床问题相关关键词的中文及英文全称,以逻辑符号组合相关检索式。研究类型为系统评价或Meta分析、随机对照试验及单臂临床试验、队列研究、病例对照研究、病例系列研究。检索时限均为建库至2022年3月31日,并在指南正式发布前进行文献更新。对于检索到的文献在需要时进一步手动检索其参考文献以补充获取相关文献。文献纳入标准:(1)研究对象包含CADASIL患者。(2)暴露/干预措施和对照措施不限。(3)结局指标不限。(4)研究类型包括系统评价、Meta分析、网状Meta分析、系统评价再评价、随机对照试验及单臂临床试验、队列研究、病例对照研究、病例系列研究。文献排除标准:(1)重复发表文献。(2)研究方案介绍。(3)动物研究、基础研究等。

6. 证据筛选及数据提取 通过上述检索和筛选

表 1 中国 CADASIL 临床诊疗指南(2022 版)拟纳入临床问题一览表[n=29,例(%)]**Table 1.** List of proposed clinical issues included for the Chinese guideline for the diagnosis and management of CADASIL (2022 edition) [n=29, case (%)]

序号	临床问题	相关性				清晰性				重要性		
		相关 (4分)	需要小幅度 修改就能相关(3分)	需要大幅度 修改才能相关(2分)	问题不相关 (1分)	阐述清晰 (4分)	需要小幅度 修改就能阐述清晰(3分)	需要大幅度 修改才能阐述清晰(2分)	阐述不清晰 (1分)	非常重要 (7~9分)	重要 (4~6分)	缺乏重要性 (1~3分)
第一部分:诊断相关临床问题												
1	哪些临床症状和体征/线索高度提示需要考虑CADASIL诊断?	25 (86.21)	4 (13.79)	0 (0.00)	0 (0.00)	25 (86.21)	4 (13.79)	0 (0.00)	0 (0.00)	25 (86.21)	4 (13.79)	0 (0.00)
2	当考虑CADASIL时,家族史应当如何获取?	28 (96.55)	1 (3.45)	0 (0.00)	0 (0.00)	24 (82.76)	5 (17.24)	0 (0.00)	0 (0.00)	26 (89.66)	3 (10.34)	0 (0.00)
3	在诊断CADASIL中,哪些影像学表现需要特别关注?	29 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	26 (89.66)	2 (6.90)	1 (3.45)	0 (0.00)	29 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
4	CADASIL的确诊标准是什么?	28 (96.55)	1 (3.45)	0 (0.00)	0 (0.00)	27 (93.10)	2 (6.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	28 (96.55)	1 (3.45)	0 (0.00)
5	不累及半胱氨酸残基的NOTCH3突变可以导致CADASIL吗?	25 (86.21)	3 (10.34)	0 (0.00)	1 (3.45)	24 (82.76)	5 (17.24)	0 (0.00)	0 (0.00)	22 (75.86)	7 (24.14)	0 (0.00)
6	不同位点的NOTCH3突变与不同临床表型之间是否相关?	28 (96.55)	0 (0.00)	1 (3.45)	0 (0.00)	26 (89.66)	2 (6.90)	1 (3.45)	0 (0.00)	24 (82.76)	5 (17.24)	0 (0.00)
7	什么情况下需要进行皮肤活检?	27 (93.10)	1 (3.45)	1 (3.45)	0 (0.00)	26 (89.66)	1 (3.45)	2 (6.90)	0 (0.00)	26 (89.66)	3 (10.34)	0 (0.00)
8	当临床高度怀疑CADASIL时,需要完善的检查包括哪些?	28 (96.55)	1 (3.45)	0 (0.00)	0 (0.00)	26 (89.66)	2 (6.90)	1 (3.45)	0 (0.00)	29 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
第二部分:治疗相关临床问题												
9	CADASIL患者管理的总体要求是什么?	24 (82.76)	5 (17.24)	0 (0.00)	0 (0.00)	22 (75.86)	7 (24.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	26 (89.66)	3 (10.34)	0 (0.00)
10	CADASIL患者的生活方式干预措施有哪些?	27 (93.10)	2 (6.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	26 (89.66)	3 (10.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	21 (72.41)	7 (24.14)	1 (3.45)
11	降低CADASIL患者脑卒中风险的治疗措施有哪些?	26 (89.66)	3 (10.34)	0 (0.00)	0 (0.00)	24 (82.76)	5 (17.24)	0 (0.00)	0 (0.00)	24 (82.76)	5 (17.24)	0 (0.00)
12	CADASIL患者发生急性缺血性卒中时,是否可以进行溶栓治疗?是否可以给予阿司匹林及他汀类药物治疗?	26 (89.66)	2 (6.90)	0 (0.00)	1 (3.45)	24 (82.76)	4 (13.79)	0 (0.00)	1 (3.45)	27 (93.10)	2 (6.90)	0 (0.00)
13	CADASIL患者的认知、情绪及其他类型合并症的治疗措施有哪些?	28 (96.55)	1 (3.45)	0 (0.00)	0 (0.00)	27 (93.10)	2 (6.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	23 (79.31)	6 (20.69)	0 (0.00)
14	对CADASIL特殊人群(如孕产妇、手术患者)进行治疗需要注意什么?	27 (93.10)	2 (6.90)	0 (0.00)	0 (0.00)	26 (89.66)	2 (6.90)	1 (3.45)	0 (0.00)	23 (79.31)	5 (17.24)	1 (3.45)
15	CADASIL相关遗传咨询的对象及内容应当包括什么?	27 (93.10)	1 (3.45)	1 (3.45)	0 (0.00)	26 (89.66)	2 (6.90)	1 (3.45)	0 (0.00)	25 (86.21)	4 (13.79)	0 (0.00)

CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy,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病

建立初始检索结果库,由 2 位秘书组人员进行背靠背文献筛选和研究结论信息提取工作。首先,采用 Endnote 软件(<https://endnote.com>)对重复检索结果进行去重;然后,按照上述文献纳入与剔除标准,根

据题目、摘要和全文顺序逐级进行筛选,对于筛选结果不一致的文献,则共同讨论解决或咨询第 3 位指导委员会成员;最后,根据预先设计的资料提取表,汇总筛选结果,提取纳入本指南的数据信息。

表 2 中国 CADASIL 临床诊疗指南(2022 版)最终纳入临床问题一览表**Table 2.** List of clinical issues included for the Chinese guideline for the diagnosis and management of CADASIL (2022 edition)

序号	临床问题
第一部分:诊断相关临床问题	
1	哪些临床症状和体征/线索需要怀疑 CADASIL?
2	哪些影像学表现需要怀疑 CADASIL?
3	当怀疑 CADASIL 时应当如何获取家族史?
4	CADASIL 的诊断标准
5	不累及半胱氨酸残基的 <i>NOTCH3</i> 突变可以导致 CADASIL 吗?
6	编码不同 EGFR 结构域的 <i>NOTCH3</i> 突变是否与不同临床症状相关?
第二部分:治疗相关临床问题	
7	干预哪些生活方式可以改善 CADASIL 患者预后?
8	CADASIL 患者如何预防卒中?
9	CADASIL 患者发生急性缺血性卒中时,可以给予哪些治疗?
10	针对 CADASIL 患者的认知症状,可以给予哪些治疗?
11	针对 CADASIL 患者的偏头痛症状,可以给予哪些治疗?

CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, 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病; EGFR, epidermal growth factor receptor, 表皮生长因子受体

表 3 证据质量与推荐强度分级(GRADE 分级法)**Table 3.** Rating of evidence quality and recommendation intensity based on GRADE

项目	定义
证据质量分级	
高级证据	非常有把握:观察值接近真实值,包括随机对照试验、质量升高 2 级的观察性研究
中级证据	对观察值具有中等把握:观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大,包括质量降低 1 级的随机对照试验、质量升高 1 级的观察性研究
低级证据	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别,包括质量降低 2 级的随机对照试验、观察性研究
极低级证据	对观察值几乎无把握:观察值与真实值可能有极大差别,包括质量降低 3 级的随机对照试验、质量降低 1 级的观察性研究、系列病例观察、个案报道
推荐强度分级	
强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

7. 文献偏倚风险评价 采用系统评价方法学质量评价工具 2 量表 (AMSTAR2) 对纳入的系统评价、Meta 分析 (包括网状 Meta 分析) 进行方法学质量评价^[19-20]; 采用 Cochrane 偏倚风险评价量表^[21]对随机对照试验进行文献偏倚评价; 采用非随机对照试验方法学评价指标 (MINORS) 评价量表^[22]评价单臂临床试验的偏倚风险; 队列研究或病例对照研究则采用纽卡斯尔-渥太华量表 (NDS); 诊断学研究采用诊断性研究的质量评价工具 2 (QUADAS2)^[23]; 病例系

列研究采用加拿大卫生经济研究所 (IHE) 病例系列方法学质量评价工具^[24]。评价过程由 2 位秘书组成员独立完成, 若存在分歧, 则共同讨论解决或咨询第 3 位指导委员会成员。

8. 证据质量分级 采用 GRADE 证据质量与推荐强度分级法 (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) 对证据质量进行分级, 分为高、中、低、极低 4 个等级; 推荐强度分为强推荐和弱推荐 (表 3)。GRADE 证据质量及推荐强度分级过程需考虑 5 个降级因素 (包括偏倚风险、一致性、精确性、发表偏倚、间接性), 以及 3 个升级因素 (包括效应量大、混杂因素偏倚、剂量效应), 最终通过证据概要表呈现证据。

9. 形成推荐意见及达成共识 专家组根据证据质量、价值观、经济学分析、利弊平衡、药物可及性等因素, 基于 GRADE 证据概要表形成初步推荐意见; 由秘书组将表 2 中 11 个问题讨论形成的初步推荐意见发送至专家组, 通过 2 轮德尔非法调查, 及面对面进一步讨论, 就推荐意见达成共识。达成共识的规则如下: 超过 2/3 的参与共识投票专家同意该条推荐意见, 则达成共识; 对于未达成共识的推荐意见, 根据专家意见进行修改后进行第二轮专家讨论, 直至达成共识。推荐意见达成共识后, 交由指导委员会审定通过。

10. 推荐意见外部审阅及批准 推荐意见在提交指导委员会审批之前, 需交外部审阅组审阅, 经专家组根据其反馈意见进行完善后再提交审批。

11. 指南的撰写、发布、更新与修订 推荐意见审批通过后, 专家组将按照 RIGHT 报告标准撰写指南, 并再次至提交指导委员会审批。指南预计于 2023 年在国内核心期刊发布, 并计划在 3~5 年后基于相关的新证据或学科发展情况对其进行更新或修订。

12. 指南的推广、实施与评价 指南正式发布后, 工作组将持续做好传播和推广工作: 在神经病学相关学术会议以及发表期刊官方网站进行指南推广; 开展与其相关的流行病学调查及临床研究, 评价指南实施后对我国 CADASIL 诊断、治疗及远程管理现状的影响, 并评价指南实施的效果。

指南是我国首部 CADASIL 循证指南。其制订方法参考《世界卫生组织指南制订手册》^[17]和《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版)》^[18], 由神经病学、循证医学、遗传学等专家组成的多学科专家共同参与完成, 并将定期更新, 以期进一步

规范和提高我国 CADASIL 的临床诊疗水平,推进基层医师对该病的认识。

执笔专家:朱以诚(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经科)、姚明(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经科)

专家组成员(中华医学会神经病学分会常务委员、中华医学会神经病学分会脑血管病学组委员与专家,按姓氏笔画排序):马欣(首都医科大学宣武医院)、王玉平(首都医科大学宣武医院)、王延江(陆军军医大学大坪医院)、王丽华(哈尔滨医科大学附属第二医院)、王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院)、田成林(解放军总医院第一医学中心)、朱以诚(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、朱武生(东部战区总医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、刘军(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、刘鸣(四川大学华西医院)、刘强(天津医科大学总医院)、刘尊敬(中日友好医院)、刘俊艳(河北医科大学第三医院)、孙伟平(北京大学第一医院)、孙钦建(山东第一医科大学附属省立医院)、杨弋(吉林大学第一医院)、李刚(同济大学附属东方医院)、李新(天津医科大学第二医院)、李子孝(首都医科大学附属北京天坛医院)、吴伟(山东大学齐鲁医院)、吴波(四川大学华西医院)、何俐(四川大学华西医院)、何志义(中国医科大学附属第一医院)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、汪银洲(福建省立医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、张通(中国康复研究中心北京博爱医院)、张杰文(河南省人民医院)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、武剑(北京清华长庚医院)、林毅(福建医科大学附属第一医院)、范玉华(中山大学附属第一医院)、陆正齐(中山大学附属第三医院)、陈会生(北部战区总医院)、孟强(云南省第一人民医院)、胡波(华中科技大学附属协和医院)、胡文立(首都医科大学附属北京朝阳医院)、赵钢(第四军医大学西京医院)、赵性泉(首都医科大学附属北京天坛医院)、施福东(首都医科大学附属北京天坛医院)、骆翔(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、秦超(广西医科大学第一附属医院)、夏健(中南大学湘雅医院)、徐运(南京大学医学院附属鼓楼医院)、徐安定(暨南大学附属第一医院)、殷小平(九江学院附属医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、黄旭升(解放军总医院第一医学中心)、戚晓昆(解放军总医院第六医学中心)、崔丽英(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、郭力(河北医科大学第二医院)、韩建峰(西安交通大学第一附属医院)、彭斌(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、董强(复旦大学附属华山医院)、程忻(复旦大学附属华山医院)、傅毅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、曾进胜(中山大学附属第一医院)、楼敏(浙江大学医学院附属第二医院)、蒲传强(解放军总医院第一医学中心)、蔡晓杰(北京医院)、管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院)、滕军放(郑州大学第一附属医院)

秘书组成员:朱以诚、姚明、袁晶、张丁丁、曹苑、付瀚辉、韩菲、洪月慧、姜南、刘子悦

外审专家:陈耀龙(兰州大学健康数据科学研究院)

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cécillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier - Lasserre E. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult - onset condition causing stroke and dementia[J]. *Nature*, 1996, 383: 707-710.
- [2] Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, Krebs MO, Julien J, Dubois B, Ducrocq X. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. *Lancet*, 1995, 346:934-939.
- [3] Opherk C, Peters N, Herzog J, Luedtke R, Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients[J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 11): 2533-2539.
- [4] Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Brüning R, Müller-Höcker J, Rungger G, Ebke M, Klockgether T, Gasser T. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases[J]. *Ann Neurol*, 1998, 44:731-739.
- [5] Liu X, Zuo Y, Sun W, Zhang W, Lv H, Huang Y, Xiao J, Yuan Y, Wang Z. The genetic spectrum and the evaluation of CADASIL screening scale in Chinese patients with NOTCH3 mutations[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 354:63-69.
- [6] Chen S, Ni W, Yin XZ, Liu HQ, Lu C, Zheng QJ, Zhao GX, Xu YF, Wu L, Zhang L, Wang N, Li HF, Wu ZY. Clinical features and mutation spectrum in Chinese patients with CADASIL: a multicenter retrospective study[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23:707-716.
- [7] Kim Y, Lee SH. Novel characteristics of race-specific genetic functions in Korean CADASIL[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55: 521.
- [8] Abe K, Murakami T, Matsubara E, Manabe Y, Nagano I, Shoji M. Clinical features of CADASIL[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 977:266-272.
- [9] Mykkänen K, Savontaus ML, Juvonen V, Sistonen P, Tuisku S, Tuominen S, Penttinen M, Lundkvist J, Viitanen M, Kalimo H, Pöyhönen M. Detection of the founder effect in Finnish CADASIL families[J]. *Eur J Hum Genet*, 2004, 12:813-819.
- [10] Lee YC, Liu CS, Chang MH, Lin KP, Fuh JL, Lu YC, Liu YF, Soong BW. Population-specific spectrum of NOTCH3 mutations, MRI features and founder effect of CADASIL in Chinese[J]. *J Neurol*, 2009, 256:249-255.
- [11] Rutten JW, Dauwerse HG, Gravesteijn G, van Belzen MJ, van der Grond J, Polke JM, Bernal-Quiros M, Lesnik Oberstein SA. Archetypal NOTCH3 mutations frequent in public exome: implications for CADASIL[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3: 844-853.
- [12] Rutten JW, Van Eijdsden BJ, Duering M, Jouvent E, Opherk C, Pantoni L, Federico A, Dichgans M, Markus HS, Chabriat H, Lesnik Oberstein SAJ. The effect of NOTCH3 pathogenic variant position on CADASIL disease severity: NOTCH3 EGFr 1-6 pathogenic variant are associated with a more severe phenotype and lower survival compared with EGFr 7-34 pathogenic variant[J]. *Genet Med*, 2019, 21:676-682.
- [13] Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier - Lasserre E, Bousser MG. CADASIL[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8:643-653.
- [14] Muñio E, Gallego-Fabrega C, Cullell N, Carrera C, Torres N, Krupinski J, Roquer J, Montaner J, Fernández - Cadenas I. Systematic review of cysteine - sparing NOTCH3 missense mutations in patients with clinical suspicion of CADASIL[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18:1964.
- [15] Mancuso M, Arnold M, Bersano A, Burlina A, Chabriat H, Debette S, Enzinger C, Federico A, Filla A, Finsterer J, Hunt D, Lesnik Oberstein S, Tournier - Lasserre E, Markus HS; Consensus recommendations of the European Academy of

- [1] Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cécillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM,

- Neurology. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy[J]. Eur J Neurol, 2020, 27:909-927.
- [16] Guey S, Lesnik Oberstein SAJ, Tournier-Lasserre E, Chabriat H. Hereditary cerebral small vessel diseases and stroke: a guide for diagnosis and management[J]. Stroke, 2021, 52:3025-3032.
- [17] World Health Organization. WHO handbook for guideline development (2nd ed)[M]. Geneva: WHO Press, 2014.
- [18] Chen YL, Yang KH, Wang XQ, Kang DY, Zhan SY, Wang JY, Liu XQ. Principles for developing/revising clinical diagnosis and treatment guidelines in China (2022 edition)[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2022, 102:697-703.[陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 康德英, 詹思延, 王吉耀, 刘晓清. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102:697-703.]
- [19] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. BMJ, 2017, 358:j4008.
- [20] Zhang FY, Shen AM, Zeng XT, Qiang WM, Jin YH. An introduction to AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews[J]. Zhongguo Xun Zheng Xin Xue Guan Yi Xue Za Zhi, 2018, 10:14-18.[张方圆, 沈傲梅, 曾宪涛, 强万敏, 靳英辉. 系统评价方法学质量评价工具 AMSTAR2 解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10:14-18.]
- [21] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343:d5928.
- [22] Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg, 2003, 73:712-716.
- [23] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM; QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med, 2011, 155:529-536.
- [24] Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Delphi technique[EB/OL]. (2012-03-07)[2023-01-15]. <https://www.ihe.ca/publications/development-of-a-quality-appraisal-tool-for-case-series-studies-using-a-modified-delphi-technique>.

(收稿日期:2023-10-06)

(本文编辑:袁云)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

加拿大卫生经济研究所 Institute of Health Economics(IHE)
简易智能状态检查量表

Mini-Mental State Examination(MMSE)

降钙素原 procalcitonin(PCT)

胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)

Beck焦虑量表 Beck Anxiety Inventory(BAI)

紧密连接 tight junction(TJ)

进行性半侧颜面萎缩 progressive hemifacial atrophy(PHA)

近期皮质下小梗死 recent small subcortical infarct(RSSI)

经颅彩色多普勒超声

transcranial color Doppler ultrasonography(TCCD)

经颅磁刺激 transcranial magnetic stimulation(TMS)

静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)

静息态功能磁共振成像

resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI)

镜像同伦连接

voxel-mirrored homotopic connectivity(VMHC)

局部一致性 regional homogeneity(ReHo)

卷积神经网络 convolution neural network(CNN)

抗癫痫发作药物 antiepileptic seizure medicine(ASM)

抗心磷脂抗体 anti-cardiolipin antibody(ACA)

抗中性粒细胞胞质抗体

anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)

颗粒性电子致密嗜银物质

granular-electron dense osmophilic material(GOM)

快速傅里叶变换 fast Fourier transform(FFT)

扩大的血管周围间隙 enlarged perivascular space(EPVS)

扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)

扩散加权动脉自旋标记

diffusion-weight arterial spin labeling(DWASL)

扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)

老年抑郁量表 Geriatric Depression Scale(GDS)

粒细胞集落刺激因子

granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)

磷脂酰肌醇-3激酶 phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)

颅内动脉延长扩张

intracranial arterial dolichoectasia(IADE)

颅内动脉粥样硬化性狭窄

intracranial atherosclerotic stenosis(ICAS)

梅毒螺旋体 Treponema pallidum(TP)

酶联免疫吸附试验

enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)

美国风湿病学会 American College of Rheumatology(ACR)

美国国立卫生研究院卒中量表

National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)

蒙特利尔认知评价量表

Montreal Cognitive Assessment(MoCA)

Boston命名测验 Boston Naming Test(BNT)

脑白质高信号 white matter hyperintensity(WMH)

脑对称指数 brain symmetry index(BSI)