

· 共识 ·

中国脑淀粉样血管病诊治共识(2023 版)

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

通信作者:倪俊,中国医学科学院北京协和医院神经科,北京 100730, Email: pumchnijun@163.com; 彭斌,中国医学科学院北京协和医院神经科,北京 100730, Email: pengbin3@hotmail.com; 王拥军,首都医科大学附属北京天坛医院神经内科 国家神经系统疾病临床医学研究中心,北京 100070, Email: yongjunwang@ncrcnd.org.cn

【摘要】 脑淀粉样血管病(CAA)是一类由 β 淀粉样蛋白沉积在大脑皮质和软脑膜小血管导致的年龄相关脑小血管病。为提高临床医生对CAA的认识和诊治水平,促进临床实践的标准化,中华医学会神经病学分会及其脑血管病学组制订了本共识。共识基于当前国内外最佳研究证据,采用证据质量和推荐分级的评估、制订与评价系统,衡量安全性、有效性、可行性等因素后形成推荐意见,回答了14个有关CAA的诊断、治疗等方面的临床问题,目的是指导临床医生规范诊治CAA。

【关键词】 脑淀粉样血管病; 诊断; 治疗; 共识

Chinese consensus on the diagnosis and management of cerebral amyloid angiopathy (2023 edition)

Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society

Corresponding authors: Ni Jun, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pumchnijun@163.com; Peng Bin, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pengbin3@hotmail.com; Wang Yongjun, Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China, Email: yongjunwang@ncrcnd.org.cn

【Abstract】 Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is an age-related cerebral small vessel disease caused by amyloid- β deposition in the wall of cortical and leptomeningeal small vessels. In order to further improve the understanding of clinical diagnosis and treatment of CAA, and promote the standardization of clinical practice, the Chinese Society of Neurology and Chinese Stroke Society have formulated the present consensus. Based on recent high-quality studies, this consensus adopts the grading of recommendations assessment, development and evaluation system, comprehensively weighing safety, efficacy, feasibility and other factors to form corresponding recommendations for 14 clinical issues of great concern on CAA clinical diagnosis, treatment, prognosis evaluation, etc. The ultimate goal of this consensus is to provide guidance to standardize the diagnosis and treatment of CAA in China.

【Key words】 Cerebral amyloid angiopathy; Diagnosis; Treatment; Consensus

Conflicts of interest: None declared

脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)是一类由 β -淀粉样蛋白(amyloid β , A β)沉积

在大脑皮质和软脑膜小血管导致的年龄相关脑小血管病。淀粉样蛋白沉积继发血管壁完整性破坏

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240521-00355

收稿日期 2024-05-21 本文编辑 许倩

引用本文: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.中国脑淀粉样血管病诊治共识(2023版)[J].中华神经科杂志,2024,57(10):1051-1074. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240521-00355.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



可导致临床上复发性脑叶出血及年龄相关认知功能障碍和步态障碍。此外,CAA 亦可表现为短暂性局灶性神经系统症状发作(transient focal neurological episodes, TFNEs)、CAA 相关炎症(CAA-related inflammation, CAA-ri)所致亚急性认知或精神异常、无症状影像学标志物包括局限脑叶微出血(cerebral microbleeds)、皮质表面铁沉积(cortical superficial siderosis, cSS)/凸面蛛网膜下腔出血(convexal subarachnoid hemorrhage, cSAH)、白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、血管周围间隙(perivascular space, PVS)和脑萎缩等^[1-2]。最初 CAA 分类包括家族遗传性和散发性,临床上以后者更常见,新近认识的医源性 CAA 也逐渐得到学者关注。在对 CAA 认识的早期,诊断主要依赖脑组织病理,电子计算机体层扫描(computed tomography, CT)问世后,CAA 开始走向临床实践。目前公认的波士顿诊断标准综合了临床、影像学及病理特征,并根据临床、研究证据和需求不断更新。由于迄今尚没有明确针对 CAA 的疾病修饰治疗药物,因此部分复发性脑叶出血或严重认知功能损伤的 CAA 患者预后不良,早期识别和及时诊断对于预防抗栓相关脑出血非常重要。

CAA 是一种增龄相关疾病,基于不同人群的临床影像学及病理研究的患病率报道不一。尸检病理研究结果显示,65~74 岁年龄段人群 CAA 的患病率为 2.3%,75~84 岁年龄段为 8%,85 岁以上人群为 12.1%^[3]。一项纳入人群临床病理研究的系统评价结果显示,CAA 的患病率在非痴呆人群中占 20%~40%,而在痴呆人群中更是高达 50%~60%^[4]。散发性 CAA 发病年龄晚,较少累及 50 岁及以下患者,无性别差异。

虽然有关 CAA 的研究不断深入,临床医生对 CAA 的认识、诊断和临床决策依然存在瓶颈。CAA 的病因从最初的散发性拓展到遗传性^[5]、医源性^[6],对 CAA 发病机制的认识已取得长足进展,如 A β 的产生与清除失衡对 CAA 有致病作用^[7]、载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) ϵ 4 等位基因是 CAA 的危险因素^[8]、 ϵ 2 是 CAA 出血的危险因素^[9],但仍未完全明确其完整的病理生理机制。CAA 与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)在致病机制上存在共同通路,共病率高^[7],但二者之间的联系与区别尚未完全明确。CAA 的临床表现多样,早期诊断存在较大难度,需要与多种疾病相鉴别。生物标志物如血浆及脑脊液 A β 、tau 蛋白及头颅磁共振成像

(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射断层摄影(positron emission tomography, PET)等影像学检测被认为可能对于协助诊断 CAA 有价值,但各项研究结论并不一致,因此诊断价值尚不清晰。目前尚无针对 CAA 的病因特异性治疗方案,通常依据脑卒中及脑出血指南进行管理,以对症支持治疗、预防脑出血复发为主,对 CAA 的疾病修饰治疗相关研究仍处于起步阶段。

目前国内外尚未形成针对 CAA 患者诊断和治疗的指南及共识,鉴于 CAA 诊断及治疗的困难,亟需制订基于循证医学证据的针对 CAA 患者的诊治共识。

因此,中华医学会神经病学分会脑血管病学组牵头制订了本版《中国脑淀粉样血管病诊治共识》(以下简称“共识”)。本共识制订的目的是提出统一的 CAA 诊断和治疗决策,为临床诊疗提供依据,指导全国范围内相关医务工作者的临床实践,推动 CAA 的发病机制研究及疾病修饰治疗临床试验的开展。

诊治共识形成方法

本共识已在国际实践指南注册与透明化平台进行前瞻性注册(编号:PREPARE-2023CN797)。通过临床问题遴选,证据检索评价(文献检索时间截至 2023 年 11 月 30 日,并在共识定稿前进行文献更新),采用证据质量和推荐分级的评估、制订与评价(the grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)系统方法(<http://www.gradeworkinggroup.org/>)对证据质量及推荐意见进行分级(表 1),经过两轮德尔菲调研、两轮面对面讨论达成共识及书面征求意见,最终形成共识推荐意见并提交学会外审。本共识共涉及 CAA 诊断和治疗方面的 14 个临床问题,形成 30 条推荐意见。经批准、发布和发表后,本共识将按计划传播、实施、评价并定期更新。

本共识适用于接诊 CAA 患者的各级医疗机构,共识的使用人群是各级医院从事神经系统疾病相关工作的临床医师、护士、技术人员及科研工作人员,共识的目标患者人群是因 CAA 相关临床表现就诊的患者。

临床诊断相关问题及推荐意见

临床问题 1: 哪些临床及影像学表现需要考虑 CAA 的诊断?

证据概述 1: 反复脑叶出血是 CAA 最常见的急



表 1 证据质量与推荐强度分级(GRADE 分级法)

Table 1 Grading of evidence quality and recommendation strength (GRADE grading)

项目	定义
证据质量分级	
高级证据(A)	非常有把握:观察值接近真实值。包括 RCT、质量升高二级的观察性研究
中级证据(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大。包括质量降低一级的 RCT、质量升高一级的观察性研究
低级证据(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别。包括质量降低二级的 RCT 证据分级、观察性研究
极低级证据(D)	对观察值几乎无把握:观察值与真实值可能有极大差别。包括质量降低三级的 RCT、质量降低一级的观察性研究、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

注:RCT:随机对照试验

性事件,约半数以上的脑叶出血可归因于 CAA^[10],是老年人自发性脑叶出血的主要病因^[11-13],具有高致死率和致残率,年复发率高达 7.4%^[14]。CAA 相关脑叶出血与其他原因的脑叶出血临床表现相类似,与病灶大小及受累脑区相关,常表现为局灶神经功能障碍、头痛、癫痫发作、意识障碍等。

TFNEs 是 CAA 的另一特征性的急性临床表现,也称为“淀粉样发作(amyloid spells)”^[15]。典型的 TFNEs 表现为反复、短暂(通常持续时间 < 30 min)、刻板的神经症状,如感觉异常、无力、语言障碍等,其中从手指向上肢近端蔓延的播散性感觉异常最具特征性,符合感觉皮质的分布特征,需要与短暂性脑缺血发作、偏头痛或癫痫发作等发作性疾病相鉴别。TFNEs 在 CAA 中的发生率约为 14%^[16],与影像学表现 cSS 及 cSAH 相关^[16-17]。一项系统评价荟萃分析纳入了 48 项研究及一个医院队列,共纳入了 248 例 CAA 相关 TFNEs,其中 cSAH 和 cSS 的发生率分别为 77.8%(193 例)和 62.9%(156 例)^[18]。

慢性进行性认知功能损害是 CAA 的另一常见表现^[12, 19]。一项对 158 例诊断为很可能 CAA 且无痴呆及脑出血的队列随访研究发现,第 1 年患者的累积痴呆发生率为 14%,第 5 年的累积痴呆发生率为

73%^[20]。另一项前瞻性多中心观察研究纳入 166 例发生脑出血且符合很可能的 CAA 诊断标准患者的研究发现,CAA 患者在脑出血发生前就可出现认知功能下降,认知障碍的患病率为 24.7%,并与 cSS、局限脑叶微出血的发生相关^[21]。尽管 CAA 可独立影响认知功能^[22-23],但由于 CAA 患者常与 AD、血管性损伤(包括脑梗死、WMH、脑萎缩等)、其他变性病(如路易体痴呆)等病理共存,其认知受损的特征常缺乏特异性,包括执行功能、感知速度、注意力、情节记忆、语义记忆以及整体认知等各个认知领域的下降^[23-27]。

CAA 的影像学标志物可分为出血性标志物(脑叶出血、脑微出血、cSAH、cSS,图 1)和非出血性标志物(皮质下多发点状 WMH、半卵圆中心 PVS,图 2)^[28],是 CAA 临床诊断的重要影像学标志^[29]。脑叶出血或脑微出血的分布与淀粉样物质沉积在血管壁的部位有关,多发生于皮质及皮质下等区域,以脑后部区域(颞叶和顶叶的后部以及枕叶)多见,小脑也可发生但不常见;而脑干及大脑半球深部结构发生的脑出血及脑微出血与高血压关系更为密切^[12, 30]。急性 cSAH 是位于大脑凸面的局灶性蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH),通常局限于相邻的数个脑沟内,在 T₂* 加权梯度回波 (gradient echo) 或磁敏感加权成像 (susceptibility-weighted imaging, SWI) 序列上呈现沿脑沟分布的线样低信号,在液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)上呈高信号;而 cSS 是含铁血黄素沉积在大脑皮质表面所致,可看作 cSAH 的慢性表现形式^[31],因此在 FLAIR 上无高信号。cSS 对 CAA 的诊断具有较高特异度,经病理证实的 CAA 患者中 cSS 的发现率可达 60.5%^[32]。cSS 不仅与 TFNEs 的发生相关,而且

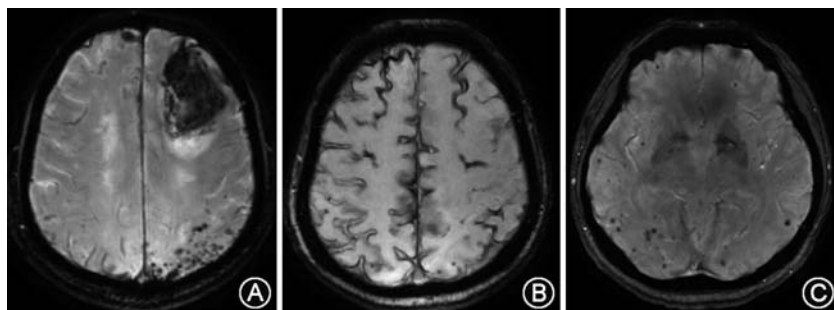


图 1 脑淀粉样血管病患者的出血性影像学标志物示例(图片来自中国医学科学院北京协和医院)。头颅磁共振磁敏感加权成像显示脑叶出血与多发局限脑叶微出血(A);多发皮质表面铁沉积(B);多发局限脑叶微出血(C)

Figure 1 Neuroimaging of hemorrhagic markers in patients with cerebral amyloid angiopathy



与 CAA 患者的认知功能损害及脑出血的复发风险密切相关^[17, 33-34]。在 2018 年提出的 CAA 爱丁堡诊断标准中,对于脑叶出血患者,若 CT 出现 SAH 合并手指状血肿或携带 *ApoEε4* 时,诊断中重度 CAA 的特异度可达到 96%^[35]。

WMH 和半卵圆中心 PVS 对诊断 CAA 没有特异性,但是其位置分布对病因具有提示意义。CAA 患者的 WMH 常见于皮质下,呈双侧“多发点状”分布,在疾病晚期常呈融合状,并具有后部优势,多位于顶叶和枕叶皮质下;而高血压性脑小血管病以基底节周围对称性 WMH 多见,呈额叶优势或前后对称分布^[36-38]。CAA 可表现为半卵圆中心区 PVS,且与脑叶微出血和 cSS 相关^[39],可能提示 Aβ 清除系统的功能障碍^[7]。

推荐意见 1: 中老年人群(一般年龄 ≥ 50 岁)出现自发性脑叶脑出血、TFNEs 或进行性认知功能损害找不到其他可解释病因时,若影像学上出现至少 1 个局限于脑叶的出血性标志物(脑出血、脑微出血、cSAH、cSS)和(或)至少 1 个非出血性标志物(半卵圆中心重度 PVS 或皮质下多发点状 WMH)时,临床需要考虑 CAA 诊断的可能(B 级证据,强推荐)。

临床问题 2: 表现为局限脑叶微出血的 CAA 需要与哪些疾病进行鉴别?

证据概述 2: 局限脑叶微出血是 CAA 诊断的重要影像学标志物之一^[29],可能与 CAA 患者 Aβ 沉积在大脑浅表部位小动脉的中膜、外膜致管壁薄弱破裂出血相关^[40-41]。在基于医院的无脑出血的 CAA 患者队列中,局限脑叶微出血(≥ 2 个)诊断很可能 CAA 的阳性预测值为 87.5%,敏感度和特异度分别为 42.4% 和 90.9%;但在普通人群中的阳性预测值只有 25%,敏感度和特异度分别为 4.5% 和 88%^[42]。在荷兰鹿特丹的健康社区人群队列中,脑微出血的发生率为 17.8%~38.3%,其中 58.4% 的脑微出血严格发生于脑叶。可见,脑微出血的脑叶定位并无特异性,因此临床诊断 CAA 仍应结合相关临床症状及其他影像学标志物。另一方面,脑微出血的病理存在异质性,除了与红细胞渗出、含铁血黄素沉积、Aβ 沉积相关外,也可与小血管的纤维素坏死、海绵状血管瘤、出血性微梗死等病理相关^[43-45],因此临床上表现为局限脑叶微出血而拟诊 CAA 时,仍需与以下病因相鉴别^[46]。

1. 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): 约 31%~69% 的 CADASIL 患者可发现脑微出血,以丘脑、基底节、脑干等深部多见^[47],一般位于 WMH 以外的区域,结合特征性的颞极和外囊 WMH、多发腔隙病灶等特点,不难与 CAA 鉴别。

2. 小动脉硬化型脑小血管病:小动脉硬化型脑小血管病相关脑微出血主要位于深部灰质(基底节、丘脑)以及脑干,有时也可位于脑叶及小脑,但常表现为混合型脑微出血(深部-脑叶)^[48],常与高血压相关。

3. 海绵状血管瘤:是一种低血流量的血管畸形,有出血倾向,最常见于额叶、颞叶深部髓质,也可位于皮髓质交界区、基底节区、小脑、脑干等,SWI 上可类似脑微出血表现,但结合 T₁WI/T₂WI 的“桑葚”或“爆米花”样病灶,以及 T₂WI 病灶周围环状低信号影,可与 CAA 脑叶脑微出血相鉴别。

4. 危重症相关脑微出血:与危重症疾病出现呼吸衰竭导致的脑缺氧相关,脑微出血的分布具有一定特点,多弥漫性分布于近皮质下的白质、胼胝体区域,其次是内囊、脑干或小脑中脚,而皮质、深部及侧室旁白质不受累^[49-51],与急性高原性脑水肿相关的脑微出血影像学表现类似^[52-53]。

5. 中枢神经系统血管炎:是发生于中枢神经系统的免疫性血管炎,主要侵犯脑中、小血管和软脑膜微血管壁,其血管壁受炎性细胞浸润后通透性增加导致血液渗出,多发脑微出血可见于皮质、皮质下、深部白质、基底节及脑干,可合并皮质和皮质下的多发梗死或出血灶,脑内及软脑膜强化病灶也常见^[54],可与 CAA 脑叶微出血相鉴别。

6. 感染性心内膜炎:约 57% 的感染性心内膜炎患者发生脑微出血^[55],常位于皮质、皮质下白质、基底节,而后颅窝少见,可能与末端小动脉或软脑膜动脉细菌性动脉瘤或小动脉炎血管破裂出血有关。感染性心内膜炎临床有发热、贫血、多发栓塞症状,神经系统可出现脑出血、脑栓塞、脑脓肿、脑膜脑炎等并发症^[56],易于鉴别。

7. 心脏黏液瘤:是心脏常见的原发性良性肿瘤,约 30%~50% 的心脏黏液瘤具有栓塞高风险,以神经系统栓塞并发症最为常见,包括脑梗死、动脉瘤、脑实质转移和脑微出血等。脑微出血可能与瘤体脱落的碎片种植在颅内远端小血管,直接侵犯血管壁或形成囊状动脉瘤扩张破裂出血相关,皮质多见,部分可有强化^[57-59]。结合临床表现及颅内其他并发症影像,易于鉴别。



推荐意见 2:影像上观察到局限脑叶微出血,要考虑 CAA 的可能,但需要与其他疾病,如遗传性脑小血管病(如 CADASIL)、小动脉硬化型脑小血管病、海绵状血管瘤、危重症相关脑微出血、中枢神经系统血管炎、感染性心内膜炎或心脏黏液瘤引起的脑部改变等鉴别,推荐综合病史、临床症状及其他影像学标志物进一步提高诊断的准确性(D 级证据,强推荐)。

临床问题 3:*ApoE* 基因型、脑脊液标志物检查、 $A\beta$ -PET 在 CAA 中的诊断价值如何?

证据概述 3:*ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因是 CAA 的危险因素。2013 年的一项纳入 3 520 名参与者的荟萃分析结果表明,*ApoE* $\epsilon 4$ 等位基因与 CAA 存在显著关联(汇总 $OR=2.7$, 95% CI 2.3~3.1, $P<0.000\ 01$),这种关联呈剂量依赖性,而 *ApoE* $\epsilon 2$ 等位基因和 CAA 之间没有显著相关性^[60]。一项系统综述结果表明,CAA-ri 中 *ApoE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型占 59%^[61]。同一团队后续进行 CAA-ri 的荟萃分析发现,*ApoE* $\epsilon 4/\epsilon 4$ 基因型占 34%,携带 $\epsilon 2$ 基因的占 6%^[62]。也有研究结果表明,*ApoE* $\epsilon 2$ 等位基因更常见于 CAA 相关脑出血患者^[63]。在 CAA 爱丁堡诊断标准中,将 SAH、携带 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因和脑叶手指状血肿组合为评价指标。在脑出血患者中,若 3 个指标均为阴性,诊断为中/重度 CAA 的概率 $<7\%$,排除诊断的敏感度为 100%(95% CI 88%~100%);若存在 SAH 或 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因,诊断中/重度 CAA 的概率为 44%~64%;若 SAH 合并 *ApoE* $\epsilon 4$ 基因或脑叶手指状血肿中的一项,诊断为中重度 CAA 的可能性 $>95\%$,特异度为 96%(95% CI 78%~100%)^[35]。因此,*ApoE* 基因型结合临床特征可协助 CAA 的诊断。

2024 年 3 月发表的一项针对荷兰型 CAA (Dutch-type CAA, D-CAA) 的研究结果表明,与年龄匹配对照组相比,D-CAA 症状前和有症状的参与者的 $A\beta 40$ 和 $A\beta 42$ 的中位水平较低,且可能是早期出现的生物标志物^[64]。2022 年发表的一项荟萃分析共纳入了 5 项符合要求[根据 1.0 或 1.5 版波士顿标准诊断的散发性 CAA,有对照组,测量了脑脊液中 $A\beta 40$ 、 $A\beta 42$ 、总 tau 蛋白(t-tau)和磷酸化 tau 蛋白(p-tau)181,生物标志物数据公开]的研究进行分析,共 90 例 CAA 患者、204 例 AD 患者(排除很可能的 CAA 的影像学特征)和 134 名对照者,结果表明 $A\beta 42/40$ [曲线下面积(area under the curve, AUC)=0.9]和 $A\beta 42$ (AUC=0.89)在对照组与 CAA 之间显示出较好的诊断效果,t-tau、 $A\beta 40$ 和 p-tau181 表现较

差。 $A\beta 40$ 、t-tau 和 p-tau181 对 AD 与 CAA 的诊断结果 AUC 在 0.71~0.80 范围内,而 $A\beta 42$ 则无法区分 AD 与 CAA,这样的 AUC 值不足以证明脑脊液生物标志物鉴别 AD 与 CAA 常规临床使用的合理性^[65]。2023 年发表的一项观察性研究结果表明,散发性 CAA 患者倾向于表现出特定的脑脊液特征: $A\beta 40$ 水平降低; $A\beta 42$ 水平与 AD 和 AD-轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者相当,但较非 AD-MCI 和健康对照低;p-tau 和 t-tau 低于 AD 及 AD-MCI,高于非 AD-MCI 和健康对照^[66]。另一项 2021 年发表的观察性研究结果表明,在认知障碍患者中,很可能的 CAA 与较低的脑脊液 $A\beta 42$ 、 $A\beta 40$ 水平存在独立相关性^[67]。2022 年的一项回顾性分析结果表明,与 AD 相比,CAA 的 t-tau、p-tau 和 $A\beta 40$ 水平较低,但 $A\beta 42$ 水平相似^[68]。一项横断面研究分别纳入 CAA-ri 和 AD-CAA 各 15 例患者,二者脑脊液 $A\beta 40$ 和 $A\beta 42$ 水平没有显著差异^[69]。一项关于遗传性 CAA 的横断面研究结果表明,脑脊液 $A\beta 40$ 和 $A\beta 42$ 水平降低发生在 D-CAA 脑出血突变携带者出现临床症状之前^[70]。此外,尚有少量其他脑脊液标志物相关的研究,如一项回顾性多中心病例对照研究结果表明,在 CAA-ri 急性期,患者抗 $A\beta$ 自身抗体增加^[71]。部分研究结果证实脑脊液 $A\beta 42$ 和 $A\beta 40$ 在 CAA 与健康对照中存在区别,但由于脑脊液生物标志物在 AD 中的诊断价值及 AD 与 CAA 的重叠性,更应考虑脑脊液生物标志物对于 CAA 和 AD 的鉴别意义。整体上关于 CAA 的脑脊液标志物的研究之间异质性较大,因此脑脊液生物标志物对于诊断 CAA、鉴别 CAA 与 AD 的价值仍不肯定。

目前认为淀粉样蛋白-PET(amyloid-PET)可发现实质及血管的 $A\beta$ 沉积,正在研发优先与血管 $A\beta$ 结合的显影剂^[72-73]。但亦有尸检结果表明生前匹兹堡化合物 B(Pittsburgh compound B, PIB)-PET 的标准化摄取值比值(standard uptake value ratio, SUVR)与实质 $A\beta$ 沉积相关,而与血管壁 $A\beta$ 负荷无关^[74]。amyloid-PET 判读时有视觉评判、定量或半定量分析的方法。视觉评判的主观性较强,故需要核医学科医生具有丰富的经验。定量或半定量分析在不同研究报道的阳性标准不同,2020 年《中国淀粉样蛋白 PET 脑显像技术规范专家共识》建议,在 ^{18}F -florbetaben、 ^{18}F -florbetapir、 ^{18}F -flutemetamol PET 中的常用的 SUVR 阳性阈值分别为 1.478、1.10 和 1.56^[75]。2017 年的一项诊断准确性荟萃分



析纳入了 7 项研究,包括 106 例很可能的 CAA 患者和 151 名对照,在其中的 5 项研究中,CAA 病例仅包括症状性脑叶出血,而其他 2 项研究包括混合 CAA 表现(例如癫痫发作、认知障碍),结果表明 amyloid-PET 诊断散发性 CAA 的总敏感度为 79%,特异度为 78%^[76]。同一团队 2018 年发表的另一项荟萃分析纳入了同样的 7 项研究,包括 106 例很可能的 CAA 病例、138 位对照(96 名健康老年人、42 例高血压深部脑出血对照)和 72 例 AD 患者,结果表明 CAA 与 AD 在 amyloid-PET 的摄取和分布方面存在一定程度的预期差异,但总体而言,更明确的结论需要在更大规模的前瞻性研究中进行验证^[77]。一项系统综述结果表明,与健康对照及高血压相关深部脑出血对照相比,amyloid-PET 呈阴性有助于排除 CAA,而如果呈阳性,则很难与潜在的早期 AD 进行区分^[78]。2019 年一项横断面研究结果表明,混合型脑出血(包括脑出血和脑微出血)患者 PiB-PET 显示的淀粉样蛋白负荷远低于 CAA 脑出血患者,与高血压相关脑出血患者相似,表明混合性脑出血病因可能是由高血压引起的^[79]。2020 年的一项诊断性研究以波士顿诊断标准为参考,在 6 例非痴呆的临床可能 CAA 患者、14 例 AD 患者和 10 名对照者中,发现 ¹¹C-PiB PET 诊断 CAA 的敏感度为 100%,特异度为 90%^[80]。

一项对医源性 CAA 的系统综述结果表明,CAA 患者含 *ApoEε2/4* 等位基因的比例占 35%,存在脑脊液特征性改变的仅有 22%,PET 阳性的比例仅有 27%^[81]。

推荐意见 3:(1)携带 *ApoEε4* 等位基因是 CAA 的危险因素,推荐在疑诊 CAA 的患者中进行 *ApoE* 基因型检测,可与 CT 显示的影像学特征(SAH 或脑叶手指状血肿)结合辅助 CAA 诊断(B 级证据,强推荐)。(2)脑脊液生物标志物对 CAA 的诊断及鉴别 CAA 与 AD 的价值尚不肯定(C 级证据,弱推荐)。(3)对存在皮质与深部混合性出血/脑微出血而难以鉴别高血压相关或 CAA 相关脑出血/脑微出血的患者,推荐行 amyloid-PET 协助诊断 CAA(C 级证据,强推荐),不推荐运用 amyloid-PET 鉴别 AD 和 CAA(C 级证据,强推荐)。

临床问题 4: 目前在国际 CAA 诊断标准 Boston 2.0 版中,纳入了非出血性影像学标志物,非出血性影像标志物是否应纳入临床诊断? 合并深部脑微出血是否可排除 CAA 的诊断?

证据概述 4.1: 非出血性影像标志物是否纳入

临床诊断。

目前 CAA 的临床诊断主要依据 2010 年提出的波士顿标准 1.5 版,其纳入局限于脑叶的多发脑微出血和 cSS^[32]。但 2010 版诊断标准主要针对脑出血人群,对于其他非出血性临床表型(认知障碍和淀粉样发作)的患者诊断敏感度较低。近年来一些临床研究结果提示,包括重度半卵圆中心 PVS 和多发点状分布的 WMH 病灶在内的缺血型影像学标志物同样在 CAA 中具有一定特征性。因此,2022 年提出的波士顿标准 2.0 版纳入了上述两种标志物(表 2),在有尸检结果的队列中,将很可能的 CAA 诊断敏感度由 64.5% 提升至 74.5%,而特异度不变(95.0%)^[29]。

而一项队列研究纳入 443 例脑出血患者,将患者分为:符合 1.5 版波士顿标准的很可能的 CAA,符合 2.0 版波士顿标准的很可能的 CAA,仅符合 2.0 版波士顿标准而不符合 1.5 版波士顿标准的很可能的 CAA 患者及不符合任一 CAA 诊断标准的脑出血患者。经过 5.7 年的随访,发现脑出血复发率在以上 4 类患者中依次递减[10.9/100 人年(95%CI 7.8~15.1)、8.5/100 人年(95%CI 6.1~11.7)、0.9/100 人年(95%CI 0.1~6.7)、1.0/100 人年(95%CI 0.6~1.5)]。这一研究结果显示,仅通过缺血性标志物新诊断为 CAA 的患者,其脑出血复发率远低于 1.5 版波士顿标准诊断的 CAA 患者,而非 CAA 患者相当,提示 2.0 版波士顿标准虽然提高了其在诊断非脑出血 CAA 患者中的敏感度,但在一定程度上降低了其在脑出血患者中的诊断特异度^[82]。

推荐意见 4.1:(1)目前临床推荐应用 1.5 版波士顿标准诊断 CAA(C 级证据,强推荐)。(2)纳入非出血性影像学标志物的 2.0 版诊断标准有待进一步临床实践的验证(C 级证据,强推荐)。

证据概述 4.2: 合并深部脑微出血是否可排除 CAA 的诊断。

当患者同时存在脑叶和深部出血(包括脑微出血)时,称为混合性出血^[79]。

对于脑出血患者,一项前瞻性队列研究结果提示,混合性出血患者的脑出血复发风险与 CAA 脑出血患者相似,且高于高血压脑出血患者^[83];当混合性出血患者合并 cSS 时,其脑出血的复发风险显著高于未合并 cSS 的患者,可能更接近于 CAA 患者^[84]。在生物标志物方面,一项基于 PiB-PET 的横断面研究发现混合性出血患者脑内 Aβ 的沉积量与高血压脑出血患者相似,且显著低于 CAA 脑出血



表 2 CAA 的波士顿诊断标准 1.5 版和 2.0 版对比

Table 2 Comparison between the 1.5 and 2.0 versions of the Boston diagnostic criteria for cerebral amyloid angiopathy

项目	波士顿标准 1.5(2010年版)	波士顿标准 2.0(2022年版)
确定的 CAA	完整尸检: 1.脑叶、皮质、皮质下出血 2.重度 CAA 血管病变 3.无其他诊断病灶	完整尸检: 1.临床表现:自发性脑出血、TFNE、cSAH、认知障碍或痴呆 2.重度 CAA 血管病变 3.无其他诊断病灶
病理支持的很可能的 CAA	临床资料和组织病理: 1.脑叶、皮质、皮质下出血 2.标本有一定程度的 CAA 3.无其他诊断病灶	临床资料和组织病理: 1.临床表现:脑出血、TFNE、SAH、认知障碍或痴呆 2.标本有一定程度的 CAA 3.无其他诊断病灶
很可能的 CAA	1.年龄≥55 岁 2.局限脑叶的多发出血(皮质或皮质下,包括小脑)或单个脑叶/皮质/皮质下出血+局限性/弥漫性 cSS 3.无其他导致出血的原因	1.年龄≥50 岁 2.临床表现:自发性脑出血、TFNE、认知障碍/痴呆 3.影像学表现:T ₂ *-MRI 上≥2个局限于脑叶的出血灶:脑出血、脑微出血、cSS/SAH;或1个出血灶,合并白质病变(重度半卵圆中心血管周围间隙/多发点状分布的脑白质高信号 ^b) 4.无深部出血灶 5.无其他导致出血的原因 6.小脑出血性灶不能算作脑叶/深部病灶
可能的 CAA	1.年龄≥55 岁 2.局限脑叶的单个出血(皮质或皮质下,包括小脑)或局限性/弥漫性 cSS 3.无其他导致出血的原因	1.年龄≥50 岁 2.临床表现:自发性脑出血、TFNE、认知障碍/痴呆 3.影像学表现:T ₂ *-MRI 上1个局限于脑叶的出血灶:脑出血、脑微出血、cSS/SAH;或1个白质病变(重度半卵圆中心血管周围间隙/多发点状分布的脑白质高信号 ^b) 4.无深部出血灶 5.无其他导致出血的原因 6.小脑出血性灶不能算作脑叶/深部病灶

注:CAA:脑淀粉样血管病;cSS:皮质表面铁沉积;TFNE:短暂性局灶性神经系统症状发作;cSAH:凸面蛛网膜下腔出血;SAH:蛛网膜下腔出血;MRI:磁共振成像;^a重度半卵圆中心血管周围间隙定义为一侧半球半卵圆中心超过 20 个 MRI 可见的血管周围间隙;^b多发点状分布的脑白质高信号定义为双侧皮质下白质超过 10 个圆形或卵圆形 T₂-液体衰减反转恢复序列高信号,示例见图 2

患者^[79];另一项回顾性研究结果提示,混合性出血患者的脑脊液 Aβ₄₂/Aβ₄₀ 介于正常对照和 CAA 患

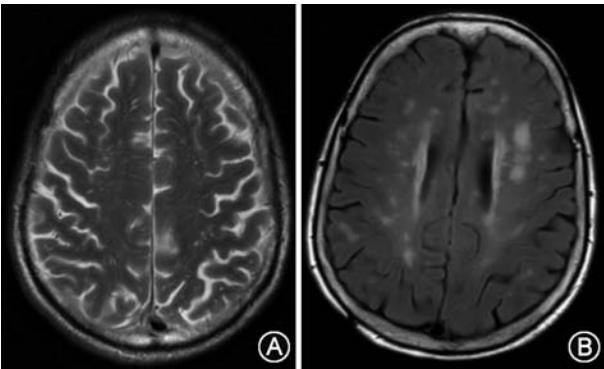


图 2 脑淀粉样血管病患者的非出血性影像学标志物示例(图片来自中国医学科学院北京协和医院)。头颅磁共振成像(MRI)T₂序列显示重度半卵圆中心血管周围间隙(A),头颅 MRI 液体衰减反转恢复序列显示多发点状分布的脑白质高信号(B)

Figure 2 Neuroimaging of non-hemorrhagic markers in patients with cerebral amyloid angiopathy

者之间^[85]。在影像学方面,一项横断面研究结果提示混合性出血患者存在与 CAA 类似的 WMH 病灶和后部为主的脑叶脑微出血分布^[86]。此外,一项病理研究结果提示部分混合性出血患者脑内可同时存在 CAA 和小动脉粥样硬化的病理改变^[87]。

在非脑出血患者中,一项回顾性队列研究结果提示混合性脑微出血患者和 CAA 患者具有相似的血管危险因素和 WMH 病灶、PVS 评分,但深部腔隙灶更多^[88]。

推荐意见 4.2:(1)合并深部脑微出血不能排除 CAA 诊断,推荐结合临床和其他特征进一步评估(B 级证据,强推荐)。(2)混合性出血患者在脑叶出血/微出血为主且合并 cSS 时,推荐临床可考虑 CAA 诊断(C 级证据,强推荐)。

临床问题 5:CAA 相关认知障碍应采用哪些神经心理学量表进行检查?

证据概述 5:认知障碍或痴呆是 CAA 的重要临床表现,甚至可能早于出血性脑损伤出现^[19]。因此,对怀疑 CAA 的患者进行神经心理学测试对于诊断和预后评估十分重要。CAA 可以出现多个认知域受累,包括记忆力、执行功能、处理速度、语言功能、视空间功能等^[89-91]。

针对 CAA 的神经心理学量表包括:总体认知功能评估(认知筛查)——简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating)、日常生活活动力量表(Activities of Daily Living, ADL)^[92-94];针对各个认知域的神经心理测



试^[24-25, 89-90, 92-99]包括:(1)记忆力评估:如听觉词语学习测验(Auditory Verbal Learning Test, AVLT)、韦氏记忆量表(Wechsler Memory Scale, WMS)等;(2)执行功能评估:连线测验-B(Trail Making Test-B, TMT-B)、画钟测试(Clock Drawing Test)等;(3)处理速度评估:连线测验-A(Trail Making Test-A, TMT-A)、数字符号编码(Digit Symbol Coding)等;(4)语言功能评估:波士顿命名测试(Boston Naming Test, BNT)等;(5)视空间功能评估:积木设计(block design)、视觉物体与空间感知测验(Visual Objective and Space Perception battery, VOSP)等;针对精神情绪的测试包括神经精神症状问卷(Neuropsychiatric Interview Questionnaire, NPI-Q)、汉密尔顿焦虑/抑郁量表(Hamilton Anxiety/Depression Scale)^[97]。

一项研究通过对老年人进行认知下降问卷调查(Informant Questionnaire for Cognitive Decline in the Elderly),发现24.7%的CAA相关脑出血患者存在出血前认知受损^[21]。一些学者将自发性脑出血患者的认知评估分为出血后早期(脑出血事件后6个月内)和慢性期(脑出血事件后>6个月)^[100]。另一项研究纳入了97例在脑叶出血6个月后尚未诊断痴呆的很可能的CAA患者,发现25.8%(25/97)的患者在随访2.5(1.5, 3.8)年期间出现痴呆,脑出血事件前即存在轻度认知障碍是未来发生痴呆的独立预测因子^[101]。有研究发现81%的非出血型CAA患者和91%的出血型CAA患者均存在至少1个认知域的受累,其中语言功能受损最突出,其次为执行功能和处理速度,两组受累的认知域无明显差异^[89]。也有研究发现CAA患者相比于健康对照,在处理速度、视觉感知、语义流畅性和词语记忆方面表现更差^[102]。多项研究均发现CAA患者的记忆力、执行功能、处理速度均较健康对照明显下降^[24-25, 92-93, 97-98]。一项研究比较了A β -PET/CT阳性和A β -PET/CT阴性的CAA患者的认知测试结果,发现A β -PET/CT阳性CAA患者的BNT和MMSE评分更差,提示CAA患者的语言功能与淀粉样蛋白在脑内沉积程度有关^[96]。有学者通过研究在病理层面上证实了中度至极重度CAA的病理改变与更差的知觉速度和情景记忆有关^[23]。此外,也有学者发现CAA患者的认知功能下降与影像学异常具有相关性^[23]。有研究发现CAA患者较差的记忆功能与更低的皮质厚度有关^[98]。也有研究发现在CAA患者中,脑白质微结构破坏与更差的处理速度有

关^[93]。一项系统综述发现,脑叶微出血与处理速度和视空间功能下降有关。此外,精神症状在CAA患者中也十分常见^[90]。有学者通过研究发现,CAA患者中最常见的精神症状是抑郁/烦躁,其次为易怒/不稳定、激越/攻击性、淡漠和焦虑,与白质病变的程度相关^[97]。

关于遗传性CAA,一项对16例D-CAA突变携带者的纵向病例对照研究发现,在4年随访期内,无症状和有症状的D-CAA突变携带者均未出现显著的认知功能下降^[103],提示认知测试可能尚不能作为遗传性CAA疾病进展的敏感指标。

推荐意见 5:建议对CAA患者积极进行神经心理学评估,重点关注其记忆功能、执行功能和处理速度,并进行日常生活活动能力和精神情绪评估。量表可选择但不限于MMSE、MoCA、AVLT、连线测验、BNT、VOSP、ADL、NPI-Q等(C级证据,强烈推荐)。

临床问题 6:CAA-ri的诊断标准是什么?什么情况下需要做脑活组织检查(活检)?

证据概述 6:CAA-ri是由沉积在软脑膜或皮质小血管中的A β 所引起的炎症反应所致,属于CAA的少见类型^[104]。CAA-ri临床表现可与CAA重叠,又有其自身特点。2018年一项荟萃分析纳入了214例经病理证实的CAA-ri,患者多在中老年起病,发病平均年龄为67(42~87)岁,无性别倾向(男性占比55%)^[105]。2023年一项荟萃分析纳入了378例经病理或临床诊断的CAA-ri,最常见的临床表现为认知功能下降[70%(95%CI 54%~84%)],其次为局灶性神经功能缺损[55%(95%CI 40%~70%)],脑病症状包括意识混乱或意识障碍[54%(95%CI 39%~68%)],癫痫发作[37%(95%CI 27%~49%)],头痛[31%(95%CI 22%~42%)]^[62]。几乎所有的CAA-ri患者都存在影像学异常,上述荟萃分析结果显示WMH[98%(95%CI 93%~100%)],脑叶微出血[96%(95%CI 92%~99%)]最为多见,其次为病灶强化[54%(95%CI 42%~66%)](包括软脑膜强化和脑实质强化)、eSS[51%(95%CI 34%~68%)],脑叶出血[40%(95%CI 11%~73%)]和脑梗死[28%(95%CI 16%~41%)]^[62, 106]。

CAA-ri的确诊依靠脑组织病理学检查,表现为皮质与软脑膜血管中A β 沉积和炎症细胞(淋巴细胞、巨噬细胞、多核巨细胞等)浸润^[107]。根据炎症细胞与血管壁的位置关系,CAA-ri可分为两种病理亚型:一种是炎性CAA(inflammatory CAA, ICAA),



炎性细胞仅位于受累血管壁周围,血管壁保持完整,即CAA相关血管周围炎;另一种是Aβ相关血管炎(amyloid-β-related angiitis, ABRA),炎性细胞浸润至血管壁内,常伴随肉芽肿形成,导致血管壁受损,即CAA相关血管壁透壁炎症^[108]。由于脑活检存在一定风险,依据临床和MRI特征的无创诊断方式是目前的主要手段。2011年,Chung等^[107]首次提出了“很可能”与“确诊”CAA-ri的诊断标准(表3)。2016年,Auriel等^[109]完善了“很可能”与“可能”CAA-ri的诊断标准,重点强调了CAA-ri的特征性白质病变,即紧邻皮质的非对称性WMH,并将cSS纳入了CAA-ri诊断标准。Auriel等^[109]进一步通过比较17例经病理确诊的CAA-ri患者和37例非CAA-ri患者发现,该诊断标准对“很可能”CAA-ri的诊断敏感度和特异度分别为82%和97%，“可能”CAA-ri的诊断敏感度和特异度分别为82%和68%。

其他可能辅助诊断的标志物包括ApoE基因分型ε4/ε4^[110-111]、脑脊液Aβ^[112]及抗Aβ自身抗体^[71]、amyloid-PET^[113]、近皮质的PVS^[114]等。这些生物标志物对于CAA-ri的诊断价值有待进一步研究。

CAA-ri需要与以下疾病进行鉴别:原发性中枢神经系统血管炎、颅内肿瘤、病毒性或自身免疫性

脑炎、桥本脑病、急性播散性脑脊髓膜炎、神经系统结节病、中毒性代谢性白质脑病等。若因临床和影像表现不典型,不符合当前CAA-ri诊断标准导致鉴别诊断存在困难的情况,需考虑脑活检明确诊断^[115-116]。在患者排除其他疾病诊断,临床考虑为CAA-ri时,可先试验性给予糖皮质激素治疗,若患者经过3周糖皮质激素治疗无效或考虑加用长期免疫抑制剂时,需考虑脑活检明确诊断^[117-119]。

推荐意见 6: (1) 根据上述定义及标准对CAA-ri进行规范化诊断(B级证据,强推荐)。(2) 临床符合上述CAA-ri临床影像学诊断时,可先试验性给予糖皮质激素治疗,若患者经过3周糖皮质激素治疗无效或考虑加用长期免疫抑制剂时,需考虑行脑活检明确诊断(D级证据,强推荐)。(3) 临床拟诊CAA-ri而不能排除其他疾病或鉴别诊断困难或不完全符合诊断标准时,可考虑行脑活检明确诊断(D级证据,强推荐)。

临床问题 7: 抗Aβ治疗相关淀粉样蛋白相关影像学异常(amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)与CAA-ri的异同点?

证据概述 7: 随着AD靶向Aβ疾病修饰治疗的面世,抗Aβ免疫疗法成为治疗策略之一,该手段旨在清除脑内淀粉样斑块,但同时也观察到治疗相关

表3 CAA-ri 2011版和2016版诊断标准对比
Table 3 Comparison of the diagnostic criteria for cerebral amyloid angiopathy-related inflammation (CAA-ri) between the 2011 and 2016 versions

项目	Chung标准(2011年版)	Auriel标准(2016年版)
可能的CAA-ri	/	1. 年龄≥40岁 2. 至少存在以下1个临床表现:头痛、意识障碍、行为改变、局灶性神经功能体征、癫痫发作(上述症状不是由急性脑出血导致) 3. MRI显示紧邻皮质的白质高信号 4. 至少存在1个皮质及皮质下出血性病灶:脑出血、脑微出血或cSS 5. 排除肿瘤、感染或其他原因
很可能的CAA-ri	1. 急性或亚急性起病 2. 年龄≥40岁 3. 至少存在以下1个临床表现:头痛、精神(或行为)改变、局灶性神经功能体征、癫痫发作 4. MRI显示斑片状或融合的T ₂ /FLAIR高信号,通常不对称,有(或无)占位效应,有(或无)软脑膜或实质强化 5. MRI磁敏感加权成像显示CAA征象:多发皮质与皮质下出血或脑微出血和(或)近期或既往脑叶出血 6. 排除肿瘤、感染或其他原因	1. 年龄≥40岁 2. 至少存在以下1个临床表现:头痛、意识障碍、行为改变、局灶性神经功能体征、癫痫发作(上述症状不是由脑出血直接导致) 3. MRI显示皮质、皮质下或深部的单灶或多灶性白质高信号,呈非对称性,且延伸至紧邻皮质的白质区域;非对称性不是由既往脑出血导致 4. 至少存在1个皮质及皮质下出血性病灶:脑出血、脑微出血或cSS 5. 排除肿瘤、感染或其他原因
确诊的CAA-ri	除上述各项外,还需经组织病理学证实以下内容: 1. 血管周围,跨血管壁和(或)血管壁内炎症 2. 在受累的皮质与软脑膜血管壁内存在淀粉样沉积	/

注:CAA-ri:脑淀粉样血管病相关炎症;MRI:磁共振成像;FLAIR:液体衰减反转恢复序列;cSS:皮质表面铁沉积;/:无相应内容

不良反应,影像学出现“血管源性脑水肿”“脑微出血”等异常表现,2011 年起将该疾病谱正式命名为 ARIA^[120]。

ARIA 的发生原因尚不完全清楚。目前观点认为与短时间内大量清除 A β 有关:抗 A β 免疫治疗动员淀粉样蛋白由脑实质向血管转移,该过程超出血管旁通路对 A β 的清除能力,造成血脑屏障的破坏和血管内容物渗出^[7]。根据病理改变和影像学特点的差异,ARIA 分为两种类型:一种是水肿型 ARIA (ARIA-edema, ARIA-E),以毛细血管通透性增高、血清蛋白成分渗出为主要改变,在 T₂ 加权像或 FLAIR 上表现为脑实质或软脑膜高信号、弥散不受限,即血管源性水肿或渗出;另一种是出血型 ARIA (ARIA-hemorrhage, ARIA-H),以少量含铁血液成分渗出为主要改变,T₂* 加权像或 SWI 序列上表现为脑实质内小点状、脑沟脑回线状低信号,即脑微出血和(或) cSS^[120-121];49% 的 ARIA-E 可合并 ARIA-H^[122]。

来自 III 期临床试验结果显示,抗 A β 治疗导致 ARIA 的发生情况呈现物种种类和剂量依赖性。在 ENGAGE 和 EMERGE 试验中,高剂量(10 mg/kg)阿杜那单抗(aducanumab)组的 ARIA 发生率高达 41.3%,ARIA-E 的发生率为 35.2%^[123];在 TRAILBLAZER-ALZ 2 试验中,多奈单抗(donanemab;前 3 次 700 mg,序贯 1 400 mg)组 ARIA 的发生率也达 36.8%^[124];而使用苏兰珠单抗(solanezumab, 400 mg)的 ARIA 发生率较低,ARIA-E 和 ARIA-H 分别在 0.9% 和 4.9%^[125-126]。这可能与单抗靶向识别淀粉样蛋白结构差异有关,作用于 N 端的单抗在清除 A β 负荷时效力更强,能动员更大量的 A β ,因此相比识别中间段或 C 端的抗体,ARIA 在作用于 N 端的制剂中发生率更高^[127]。尽管 ARIA 与抗 A β 治疗密切相关,仍有少于 1% 的认知功能正常的普通人或单抗治疗前的患者可见 ARIA-E^[128-130]。除治疗外,ApoE ϵ 4 等位基因也是 ARIA 发生的确切危险因素,携带该基因的患者在接受抗 A β 免疫治疗后,无论 ARIA-E 还是 ARIA-H 的发生率都明显增加甚至翻倍^[123, 131-132]。

超过 70% 的 ARIA-E 和绝大多数 ARIA-H 没有临床症状,仅表现为影像学上的改变^[123, 131-134]。其中,轻中度病例占 90% 以上,极少数症状严重患者需要入院采取特殊监护和管理措施。常见临床症状出现的时间为用药初期 3~4 个月,包括头痛、头晕、视物模糊、恶心、呕吐等,随着药物暂停或减停,

症状逐渐得到缓解,大多数病灶在数周到数月也逐渐消退或趋于稳定^[123, 132, 134]。

ARIA 的诊断主要依靠临床表现及影像学检查。由于 CAA 和 AD 在病理生理机制方面存在共性,CAA-ri 在影像特征上与 ARIA 高度相似,需要进行鉴别(表 4)。

表 4 CAA-ri 与抗 A β 治疗相关 ARIA 的异同点比较

Table 4 Comparison between cerebral amyloid angiopathy-related inflammation (CAA-ri) and anti-amyloid- β treatment-related amyloid-related imaging abnormalities (ARIA)

项目	CAA-ri	ARIA
发病机制		
基础疾病	尚不清楚,淀粉样蛋白清除障碍、异常沉积	
	CAA	AD
	可溶性 A β 40 为主,沉积在中小血管管壁,管壁完整性受损	可溶性 A β 42 为主,沉积在脑实质,神经细胞受损、神经退行改变
疾病本身	A β 管壁内异常沉积、血管周围炎症	
原发性		继发性,“医源性 CAA-ri”
病理特征	血脑屏障破坏,受累血管节段可见小胶质细胞、T 淋巴细胞、多核巨细胞聚集,有巨噬细胞吞噬 A β 片段	
分类	ABRA、ICAA	ARIA-E、ARIA-H
临床表现		
好发人群		老年人
病程	自然进程	抗 A β 治疗相关
	反复炎症应答后逐渐加重	多次免疫治疗后逐渐减轻
症状	最常见的症状是精神行为改变(认知障碍),其他症状包括头痛、癫痫发作、意识障碍、失语、视力障碍等	大部分无症状。常见症状包括头痛、头晕、视物模糊、恶心呕吐等
影像学检查		
T ₂ /FLAIR	不对称、皮质-皮质下片状高信号	
T ₂ */SWI	可合并脑实质脑微出血、cSS	
其他	可合并小血管病影像标志物(如腔隙、血管周围间隙)、脑萎缩等	
标志物		
ApoE ϵ 4		风险基因
ApoE ϵ 2	风险基因	保护性基因
脑脊液	活跃期可检出抗 A β 自身免疫抗体	

注:CAA-ri:脑淀粉样血管病相关炎症;ARIA:淀粉样蛋白相关影像异常;CAA:脑淀粉样血管病;A β : β -淀粉样蛋白;AD:阿尔茨海默病;ABRA:A β 相关血管炎;ICAA:炎性 CAA;ARIA-E:水肿型 ARIA;ARIA-H:出血型 ARIA;FLAIR:液体衰减反转恢复序列;SWI:磁敏感加权成像;cSS:皮质表面铁沉积

推荐意见 7: (1) 对于 T₂/FLAIR 上出现单侧不对称的脑白质异常高信号、合并或不合并脑微出血的患者,除需考虑 CAA-ri 外还需要鉴别 ARIA,



ApoE ϵ 4 等位基因是二者共同的危险因素,推荐结合用药史和临床表现进行诊断(D级证据,强推荐)。(2)病史的差异是ARIA和CAA-ri的重要鉴别点,在接受抗A β 治疗后发病的患者,推荐考虑ARIA的诊断;无抗A β 治疗史的患者,推荐考虑CAA-ri的诊断(D级证据,弱推荐)。

临床预防和治疗相关问题及推荐意见

临床问题 8: CAA 相关脑出血的急性期治疗方案有哪些?

证据概述 8: 目前尚缺乏关于 CAA 相关脑出血急性期治疗的随机对照研究,可参考中华医学会神经病学分会脑血管病学组发布的《中国脑出血诊治指南(2019)》^[135] 和美国心脏协会/美国卒中协会提出的《自发性脑出血患者管理指南》(2022 年版)^[136] 中提到的自发性脑出血急性期治疗方案,包括内科治疗和外科治疗。

在内科治疗方面,2023 年发表的 INTERACT-3 研究作为脑出血领域全球最大规模的随机对照试验,纳入 7 036 例患者,结果提示在治疗开始后 1 h 内达标的积极组合化管理包括早期强化降压(收缩压目标为 130~140 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)、血糖控制(血糖目标为非糖尿病患者: 6.1~7.8 mmol/L,糖尿病患者: 7.8~10.0 mmol/L)、体温控制(体温目标为<37.5℃)、管理凝血状态[对服用华法林的患者使用新鲜冰冻血浆或凝血酶原复合物进行抗凝纠正,国际标准化比率(international normalized ratio)目标<1.5]可显著降低急性自发性脑出血患者 6 个月的不良功能预后比例与严重不良事件的发生率,同时提高患者的生活质量^[137]。但由于纳入的 CAA 患者仅占 5% 左右,该管理模式是否适用于 CAA 相关脑出血的患者仍需要进一步验证。

目前尚无关于 CAA 相关脑出血患者外科治疗的随机对照研究,根据小规模回顾性研究结果,对于血肿体积大(如幕上血肿>30 ml)、脑出血导致的意识水平降低[格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分<14 分]或神经系统功能快速恶化的 CAA 相关脑出血患者,建议行外科手术治疗^[138-141]。系统综述与病例报道结果显示在 CAA 相关脑出血患者中,进行外科手术治疗总体是安全的,并没有增加患者术中出血、术后出血与早期脑出血复发的风险,但术前高龄(≥ 75 岁)、入院时临

床状况差、伴有脑室内出血或 SAH 或硬膜下出血、严重 CAA 病理和痴呆病史与术后不良结局相关^[138, 141]。近年来,微创手术的发展带来了新的治疗选择,ENRICH 研究首次公布了微创手术的阳性结果,该研究纳入 208 例脑叶出血与 92 例前基底节区出血患者,干预组在发病 24 h 内接受微创经脑沟束旁入路手术,对照组按现行临床指南进行标准治疗,结果表明在中-大量(30~80 ml)脑出血患者中,该微创术式显著降低 30 d 死亡率[9.3% 比 18.0%, 差值 -8.7% (95% CI -16.4%~-1.0%)],且能有效改善患者的 6 个月功能预后[180 d 效用加权改良 Rankin 评分(modified Rankin Scale, mRS) 0.458 比 0.374, 差值 0.084 (95% 贝叶斯置信区间 0.005~0.163)]。进一步对脑出血部位进行分层,相关研究结果显示脑叶出血患者更能从该微创术式中获益[180 d 效用加权 mRS 差值 0.127 (95% 贝叶斯置信区间 0.035~0.219)]^[142]。此外,一项回顾性队列研究在 21 例 CAA 相关脑出血患者中发现,床旁导管微创术联合尿激酶能快速降低血肿占位效应,改善周围水肿和中线移位情况^[140],但该研究样本量较小,且缺乏远期预后结果。还有一些回顾性病例系列研究的结果初步证明去骨瓣减压术在幕上脑出血患者中是安全可行的,或可降低患者的死亡率,但仍需大规模的临床研究评估其在 CAA 相关脑出血患者中的安全性和有效性^[143]。

推荐意见 8: (1)对于 CAA 相关脑出血患者的急性期治疗,建议遵循急性脑出血现行指南的相关推荐意见,可考虑进行包括早期强化降压、血糖控制、体温控制、管理凝血状态在内的积极组合化管理(B级证据,强推荐)。(2)对于 CAA 相关脑出血患者,外科手术治疗总体是安全的(C级证据,弱推荐);对于幕上出血量在 30~80 ml、GCS 评分在 5~14 分的患者,有条件的情况下可在发病 24 h 内进行微创血肿清除术(如微创经脑沟束旁入路手术),相较内科治疗能有效降低患者死亡率,可能改善患者的功能预后(B级证据,强推荐);对于血肿体积进行性扩大、意识水平降低或神经系统功能快速恶化的患者,开颅血肿清除术与去骨瓣减压术可能是挽救生命的有效手段,但其长期获益尚不明确(D级证据,弱推荐)。

临床问题 9: CAA 目前有哪些疾病修饰治疗方法?

证据概述 9: CAA 疾病修饰治疗的重点是防止淀粉样斑块的进一步沉积及减少后续的氧化应激

和炎症反应^[144]。目前还没有具有肯定疗效的药物用于 CAA 疾病修饰治疗。一些临床试验及临床前试验正在进行中,为未来疾病修饰治疗的推进带来了希望。

CAA 的疾病修饰治疗主要有以下几方面。

一是减少 A β 生成。在 A β 产生过程中的关键分子 β 位点淀粉样前体蛋白剪切酶 1 (beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE-1) 及 γ 分泌酶是主要治疗靶点^[145]。几种针对前驱期、轻中度 AD 以及 AD 高风险个体的 BACE1 抑制剂 (verubecestat^[146]、atabecestat^[147]、umibecestat、lanabecestat^[148] 和 LY3202626^[149] 等) 的临床试验因导致认知功能恶化或肝毒性等不良反应被叫停。在 γ -分泌酶抑制剂 semagacestat^[150] 和 avagacestat^[151]、 γ -分泌酶调节剂 tarenflurbil^[152]、A β 聚集抑制剂鲨肌醇^[153] 等减少 A β 产生的药物临床试验中也观察到无效或认知功能下降甚至死亡等不利影响^[154],因此这两个治疗位点似乎并不起效。

二是抗体介导的 A β 聚集或可溶性形式的清除。抗体介导的 A β 的清除是 AD 治疗研究的主要靶点,由于 AD 与 CAA 致病机制的相似性,也被考虑用于 CAA 患者^[155]。AD 患者实质斑块成分以 A β 42 为主,而 CAA 血管壁沉积以 A β 40 为主,波奈珠单抗 (ponezumab) 是一种抗 A β 40 选择性抗体,因此被尝试用于 CAA 的治疗,在 CAA 的动物实验中取得有效结果^[156],但在一项纳入 36 例很可能 CAA 患者的 II 期、随机、双盲、平行组、安慰剂对照试验中,90 d 随访时与安慰剂组相比,患者对视觉刺激的脑血管反应性下降,表明血管功能恶化,亦不支持该药物用于治疗 CAA^[157]。针对 AD 的靶向 A β 的药物阿杜那单抗和仑卡奈单抗 (lecanemab) 相继通过美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 被批准上市,多奈单抗也在 AD 的 III 期临床试验中取得阳性结果,可延缓 AD 的进展^[124]。近日举行的 FDA 外周和中枢神经系统药物咨询委员会全票通过推举多奈单抗用于治疗早期 AD 患者,为 FDA 正式批准多奈单抗带来希望。由于抗体介导的脑实质 A β 斑块的降解促进了其血管周围清除途径的增加,会损害脑血管的结构完整性,导致血脑屏障的破坏^[7],引起 ARIA-E 或 ARIA-H,产生与 CAA 相似的过程,在原本就有 CAA 的患者中则可能会进一步加重血管损害。有学者提出包括阿杜那单抗在内的抗 A β 治疗在 CAA 患者中的安全性和有效性存在很大的不确定

性,接受阿杜那单抗的 CAA 患者 ARIA 的发生率预计超过在针对 AD 患者临床试验中实际观察到的发生率 (ARIA-E 35% 和 ARIA-H 21%),且脑血管 A β 沉积物似乎比斑块沉积物更能抵抗抗体介导的清除,故抗 A β 免疫治疗暂不推荐用于 CAA 患者^[7, 158]。国际 CAA 协会目前也反对阿杜那单抗用于治疗散发性或遗传性 CAA 的治疗^[159]。但也有研究认为仑卡奈单抗和多奈单抗治疗 ARIA 的风险是可控的,应避免对合并 4 个以上脑叶微出血的 CAA 患者进行抗淀粉样蛋白单克隆抗体 (anti-amyloid monoclonal antibodies, AAMA) 治疗,以降低 AAMA 相关 ARIA 的风险^[160-161]。

三是增加 A β 清除率。主要方向是增加 A β 的蛋白水解降解以及血管周围引流途径的清除,但相关研究目前仅在动物模型中开展。

除此之外,针对 A β 沉积的后续效应,抗氧化、抗炎亦是 CAA 疾病修饰治疗的途径之一。米诺环素是四环素家族的一种抗生素,可调节炎症、明胶酶活性和血管生成,一项单中心回顾性队列研究纳入了 16 例重度 CAA 患者,服用米诺环素至少 2 周,米诺环素治疗启动后中位随访 12.4 个月的脑出血复发率降低 [事件发生率比值 0.21 (95%CI 0.11~0.42), $P < 0.000 1$]^[162]。此外,正在进行的 BATMAN 研究是一项 II 期安慰剂对照随机双盲临床试验,评估了米诺环素针对 CAA 的治疗潜力,包括对脑脊液炎症、明胶酶途径生物标志物的作用及对 7-T MRI 出血标志物、血清生物标志物的作用,结果尚未报道^[163]。

尚有其他细胞水平、组织水平的体外实验及动物模型研究^[164],但目前对于临床指导意义不大。

推荐意见 9: 针对 CAA 的疾病修饰治疗相关研究正在逐渐开展,目前尚无药物取得临床试验阳性结果,因此尚无有效的疾病修饰治疗,即使在合并 AD 的患者中也不建议使用抗 A β 免疫治疗 (B 级证据,强推荐)。但目前有许多探索性临床试验或基础实验正在同时开展,有望今后能获取有效的疾病修饰治疗途径。

临床问题 10: 如何预防 CAA 相关脑出血复发?

证据概述 10: 在二级预防层面,尚未发表任何针对 CAA 脑出血复发预防的随机对照研究。来自一些队列研究或随机对照研究的亚组/事后分析可能对 CAA 脑出血的二级预防方案有一定提示作用。

积极降压治疗可能会降低 CAA 相关的脑出血



风险。PICASSO 研究事后分析,纳入 1 454 例缺血性卒中合并既往脑出血/多发脑微出血患者,发现长期高血压差合并高收缩压患者的新发脑出血风险显著升高,但该研究并未区分脑出血/脑微出血部位^[165]。一项来自 PROGRESS 研究的事后分析共纳入 6 105 例卒中患者(11% 为脑出血),平均随访 3.9 年,16 例患者新发 CAA 相关脑出血,不管既往是否存在高血压,培哚普利积极降压(血压均值 138/82 mmHg)可将卒中患者 CAA 相关脑出血的发生率降低 77%(19%~93%)^[166]。

推荐意见 10:积极降压治疗可降低 CAA 脑出血复发风险(C 级证据,强推荐)。

临床问题 11:CAA 相关认知功能障碍的防治措施有哪些?

证据概述 11:有关 CAA 患者预防或改善认知功能下降的临床试验报道甚少,多处于动物实验阶段^[155]。一项研究纳入了 24 例诊断为很可能或可能的 CAA 患者(存在 1 个或多个症状性脑叶出血)展开多中心 II 期双盲随机对照研究,患者随机分为 3 组,分别口服不同剂量的高牛磺酸,结果显示口服高牛磺酸治疗 12 周后 CAA 患者的阿尔茨海默病评估量表-认知分量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale)和执行功能评分与基线水平相比无明显改善^[167]。有学者报道了 3 例 AD 合并 CAA 的患者口服中枢胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐数月后,MMSE 评分得到显著提高(分别为 11 分、9 分、7 分),认知功能改善明显,主要为注意力和语言功能的改善^[168]。一项病理研究发现高胆固醇血症与 AD 患者合并更严重的 CAA 病理表现有关^[169]。动物实验发现,接受高同型半胱氨酸饮食的 AD 模型小鼠脑血管壁 A β 沉积更多^[170],美金刚可减少 APP23 转基因小鼠脑血管壁的 A β 沉积^[171],但无相关临床研究。由于 CAA 和 AD 往往合并存在,因此针对 AD 患者的非药物治疗包括体育锻炼、社会活动、生酮饮食等或可为 CAA 相关认知障碍治疗提供参考^[172-173]。

症状性脑叶出血也是 CAA 患者发生痴呆的原因之一^[100-101],因此,生活方式干预与控制血管危险因素等预防脑出血的措施对于 CAA 认知障碍的预防也具有重要意义。一项荟萃研究发现,CAA-ri 最常见的临床表现是认知功能下降(70%)^[62],另有学者认为急性或亚急性起病的认知功能下降或行为改变是 CAA-ri 最常见的症状^[118]。CAA-ri 患者可表现为轻度认知功能下降和快速进展的认知功能下

降,经过免疫治疗后临床症状可以得到明显改善^[61-62]。因此,对于存在认知障碍的 CAA 患者,需根据起病形式、临床表现、影像学特征、免疫治疗效果等甄别病因,避免延误 CAA-ri 的诊治。

推荐意见 11:(1)对于可能合并 AD 的 CAA 患者,可考虑加用中枢胆碱酯酶抑制剂改善患者的认知水平(D 级证据,强推荐)。(2)对于认知障碍起病较急的疑似 CAA 的患者,建议进一步评估是否存在可治疗疾病,积极治疗 CAA-ri 相关认知障碍,避免延误诊治(B 级证据,强推荐)。

临床问题 12:如何治疗 CAA 相关 TFNE?

证据概述 12:CAA 患者可表现为 TFNE,有时很难将其与短暂性脑缺血发作或其他神经系统发作性症状区分开^[174]。目前针对 CAA 相关 TFNE 治疗的研究仅有少数病例报道或病例系列报道。多数病例报道结果表明,患者通过抗癫痫药物及抗偏头痛药物(包括左乙拉西坦^[175-177]、拉莫三嗪^[178-179]、拉考沙胺^[180]、氯巴占^[181]、丙戊酸及泰必利^[182]、维拉帕米^[178])治疗后发作减少。一项荟萃分析共汇总 248 例 TFNE 患者的临床资料,使用抗癫痫药物治疗的患者有 55 例,在有相关资料的患者中占 59.1%,该研究未汇总抗癫痫药物的疗效^[18]。但也有病例报道表明抗癫痫药物未改善患者症状^[183]。应注意的是,TFNE 与 cSAH 或 cSS 相关,多数病例报道选择对表现为 TFNE 的患者避免使用不必要的抗栓药物^[179, 184-189]。

推荐意见 12:(1) CAA 相关 TFNE 可考虑运用抗癫痫发作药物及抗偏头痛药物,具体药物选择应根据患者的实际情况(D 级证据,强推荐)。(2)对临床表现为短暂性发作性症状就诊于急诊的患者,需谨慎除外 CAA 相关 TFNE(D 级证据,强推荐)。

临床问题 13:CAA-ri 的治疗方案有哪些?

证据概述 13:目前为止,CAA-ri 尚无确切的治疗方案。相比其他类型 CAA,CAA-ri 的治疗手段更特异且更有可能获得显著疗效。

急性期 CAA-ri 的脑脊液中可见抗 A β 自身免疫抗体水平升高,提示疾病发生可能与自身免疫反应活跃有关,因此经验性免疫抑制治疗也成为既往报道中最常见的治疗手段^[71]。一项基于 4 项前瞻性和 17 项回顾性 CAA-ri 队列研究的系统评价和荟萃分析结果显示,一线治疗方案首选糖皮质激素^[62]。尽管联用或换用其他免疫抑制剂的指征及治疗效果尚不明确,但临床上通常经验性地将其用于激素无效、不耐受或病情严重的病例,具体药物包

括环磷酰胺、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、静脉注射丙种球蛋白、利妥昔单抗等^[61-62, 190]。目前已报道的最大单中心的 CAA-ri 队列,共纳入 48 例患者,研究结果显示早期免疫抑制治疗能有效改善临床和影像学结局,采用免疫抑制治疗或即便单用糖皮质激素治疗均可降低疾病的复发风险^[191]。尽管药物使用剂量及疗程暂无具体推荐,在既往研究和临床中,糖皮质激素的使用方案多采取:甲泼尼龙 1 g/d 静脉冲击治疗 3~5 d,后改为泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹(或 60 mg/d)口服,几个月内逐渐减停^[191-194]。值得注意的是,逐渐减停的过程是必要的,静脉冲击治疗的突然中止可能会导致 CAA-ri 的复发^[195]。由于 CAA-ri 对药物治疗反应较好,脑组织活检可提高诊断准确性,手术较少作为该病的治疗手段^[108]。极少数病例在没有特殊干预的情况下可自行缓解^[196-197]。

尽管临床经验通常依据患者发病的临床症状、影像学表现、脑脊液指标等决定免疫抑制治疗的启动,但目前尚无标准对适合治疗的患者进行准确筛选,基线情况与疗效的关系也存在争议,这提示早期开展免疫抑制治疗或使 CAA-ri 患者受益,而不受限于临床症状及辅助检查的改变程度^[198-199]。免疫抑制治疗在 CAA-ri 的复发阶段仍可能发挥疗效^[200]。CAA-ri 不同亚型对首次治疗的反应均较好^[201]。ABRA 可能比 ICAA 更需要激素联合其他免疫抑制剂治疗^[108]。

推荐意见 13: (1) CAA-ri 目前首选免疫抑制治疗,短期激素冲击后逐渐减停是主要治疗方案(C 级证据,强推荐)。(2) 当激素反应差、病情严重等情况下,可换用或加用其他免疫抑制剂,如环磷酰胺、吗替麦考酚酯等(D 级证据,弱推荐)。

临床问题 14: CAA 合并脑梗死/冠心病/心房颤动等需要抗血小板或抗凝治疗的临床合并症时,如何基于临床影像学进行 CAA 分型以指导抗栓治疗决策?

证据概述 14: 常见有抗栓指征的疾病如心房颤动、脑梗死、冠心病等,其发病率随年龄增长而逐渐上升。因此,随着人口老龄化,合并需要抗栓治疗的 CAA 患者并不少见。目前关于 CAA 合并有抗栓指征疾病的治疗证据相对较少,主要来源于一些回顾性队列研究、随机对照试验的亚组分析以及个案系列报道,因此在临床实践中需谨慎选择。

鉴于 CAA 患者存在相对较高的自发性脑出血风险(年复发率约为 7.4%^[14]),有必要通过适当的

影像学标志物对患者进行出血风险评估,以指导治疗。荟萃分析与队列研究结果表明,既往有脑叶出血史的患者未来脑叶出血的复发风险显著升高^[202]。此外,与没有脑微出血的 CAA 相关脑出血患者相比,基线脑微出血数量为 2~4 个、5~10 个、>10 个的患者在 1~3 年随访期内的脑出血复发风险的 OR 值分别为 3.1、4.3、3.4^[14]。荟萃分析结果表明,cSS 的存在以及严重程度亦与未来脑叶出血的发生或复发风险的增加独立相关^[33, 203-205]。CT 上的 cSAH 也能预测 CAA 相关脑出血患者的早期出血复发^[205-207]。需要注意的是,多项研究结果提示出现 TFNE 表现的 CAA 患者有较高的未来脑出血的风险^[16, 208-209],可能与 TFNE 患者中 cSAH 和 cSS 的比例较高有关。因此,对于具有上述出血性影像学征象的 CAA 患者,如果合并有脑梗死/冠心病/心房颤动等需要抗栓治疗的疾病,可能需要根据个体情况权衡使用抗栓药的利弊。

根据中华医学会神经病学分会脑血管病学组发表的《中国急性缺血性卒中诊治指南 2023》^[210],既往颅内出血史为静脉溶栓的禁忌证、1~10 个脑微出血为相对禁忌证。而对于没有脑出血史的 CAA 患者,合并急性缺血性卒中时,或许应关注患者本身的出血性标志物的负荷。一项荟萃分析共纳入 2 479 例接受静脉溶栓的急性缺血性卒中患者,结果显示脑微出血的存在($RR=2.36$)与负荷(1~10 个: $RR=7.01$; >10 个: $RR=12.1$)与溶栓后症状性脑出血风险的增加显著相关,且脑微出血的位置与出血风险无关^[211]。以上研究基于所有病因的脑微出血患者,并非针对 CAA 的研究。理论上 CAA 的出血风险更高,因此推测对于脑微出血数量在 1~10 个的 CAA 患者,静脉溶栓具有一定的出血风险,而脑微出血数量超过 10 个,出血风险进一步增加。此外,一项病例系列研究纳入 15 例接受静脉溶栓的 CAA 患者,结果显示 cSS 与溶栓后脑出血存在临界相关性($P=0.057$)^[212]。对于合并大血管闭塞的急性缺血性卒中患者,一项前瞻性队列研究发现 CAA 患者在血管内治疗后获得 90 d 良好预后的比例更低,但血管内治疗前进行溶栓的 CAA 患者可能较未溶栓的患者更容易获得良好预后(36.4% 比 0, $P=0.031$)^[213]。

对于存在抗血小板指征的 CAA 相关脑出血患者,重启抗血小板治疗可能是合理的。一项单中心前瞻性队列研究在 127 例脑叶出血幸存者中未发现抗血小板治疗与出血复发的关联($HR=0.8$,



$P=0.73$)^[214]。然而,另一项纳入 104 例 CAA 相关脑出血幸存者的队列研究发现,脑出血后应用阿司匹林与脑叶出血复发风险升高独立相关($HR=3.95, P=0.021$)^[215]。考虑到队列研究的潜在偏倚,有研究团队牵头开展了 RESTART 随机对照试验,共纳入了 537 例有抗栓指征的既往脑出血患者,中位随访时间为 2.0(1.0, 3.0)年,结果显示重启抗血小板治疗不影响患者的复发性症状性脑出血和所有主要血管性事件^[216],与将随访时间延长至 3.0(2.0, 5.0)年后的结果类似^[217]。亚组分析结果显示抗血小板治疗未增加脑叶出血的复发风险[校正后的风险比($adj\ HR$)=0.75, $P=0.23$]^[216];此外,进一步的影像学亚组分析中有 77 例为 CAA 相关脑出血患者,亦未发现抗血小板治疗会增加出血复发风险^[218]。

对于合并心房颤动等抗凝指征的 CAA 相关脑出血患者,抗凝治疗的有效性与安全性尚不明确。一项国际多中心数据库对其中 190 例心房颤动合并 CAA 患者的分析结果显示,抗凝治疗与死亡率的降低和良好预后相关^[219]。COCROACH 荟萃分析结果提示,口服抗凝治疗可显著减少主要缺血性不良心血管事件,同时未增加主要出血性不良心血管事件或任何原因的死亡^[220],且结局与脑出血部位无关。但值得注意的是,正在进行的全球多中心随机对照试验 ENRICH-AF 研究(NCT03950076),其数据监测委员会在对纳入的 699 例心房颤动合并脑出血患者(包括 174 例脑叶出血和 34 例 cSAH)的数据进行安全审查后,建议脑叶出血和 cSAH 的患者尽快停止接受艾多沙班治疗,并且未来研究不再入组以上两种患者。这提示在具有这些影像学特征的患者中,抗凝引起症状性脑出血复发的风险极高^[221]。考虑到 cSS 与 cSAH 在 CAA 患者中有相似的出血风险预测价值^[205],存在这些出血性标志物(cSS、cSAH 或脑叶出血等)的 CAA 患者出血风险高,如果合并心房颤动,口服抗凝药的获益并不明确。

对于这些合并心房颤动的高出血风险 CAA 患者,左心耳封堵术或许可作为替代治疗的一种选择^[222-224]。小样本量的 CAA 合并心房颤动患者的队列报道提示,患者均能耐受手术,且长期随访后未增加缺血性卒中或出血性卒中的风险^[225-227],但仍需大规模随机临床试验的证据支持。

尽管合并脑微出血并非抗栓治疗的禁忌,但在 CAA 患者中或许应当更加谨慎。一项纳入 38 项研

究、共 20 322 例缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者个体数据的荟萃分析发现,脑微出血增加抗栓治疗后的复发性缺血性卒中和颅内出血风险,且颅内出血的增加风险高于缺血性卒中复发的增加风险,尤其是在微出血数量较多的情况下(颅内出血比缺血性卒中复发:脑微出血 5 个及以上: $adj\ HR$: 4.55 比 1.47; 10 个及以上: $adj\ HR$: 5.52 比 1.43; 20 个及以上: $adj\ HR$: 8.61 比 1.86)^[228]。但无论脑微出血数量有多少,缺血性卒中的绝对风险始终超过颅内出血的绝对风险,在影像学考虑为很可能的 CAA 亚组中也观察到类似结果^[228],提示存在抗栓指征时,对仅有脑微出血的 CAA 患者进行二级预防是有必要的。但未来仍需在 CAA 患者队列中进一步验证抗栓药物二级预防的有效性与安全性。

推荐意见 14: (1)在 CAA 合并需要抗栓治疗疾病的患者中,推荐使用出血性影像学标志物脑叶出血(C 级证据,强推荐)、cSS(A 级证据,强推荐)和 cSAH(B 级证据,强推荐)评估 CAA 相关脑出血的发生及复发风险;推荐使用局限脑叶微出血的数量评估 CAA 相关脑出血的发生及复发风险(A 级证据,强推荐),基于风险评估结果指导抗栓治疗的选择(B 级证据,强推荐)。(2)对于既往有脑叶出血史的 CAA 患者,合并急性缺血性卒中时,参照中华医学会神经病学分会脑血管病学组发布的《中国急性缺血性卒中诊治指南 2023》^[210],不推荐进行静脉溶栓治疗;对于既往没有脑叶出血史的 CAA 患者,合并急性缺血性卒中时,若存在 >10 个脑微出血,不推荐进行静脉溶栓治疗;若存在 1~10 个脑微出血或存在 cSS,建议谨慎选择静脉溶栓(D 级证据,弱推荐)。(3)对于既往有脑叶出血史的 CAA 患者,若有明确抗血小板治疗指征,为预防缺血性事件,需要与患者充分沟通,权衡获益与风险后考虑重启抗血小板治疗进行二级预防,在具体抗血小板药物类型的选择上未有明确推荐(B 级证据,强推荐)。(4)对于既往有脑叶出血史或有 cSS(尤其累及 >3 个脑沟)或有 cSAH 等提示出血风险增加的影像学征象的 CAA 患者,若合并非瓣膜性心房颤动($CHA_2DS_2-VAS_c$ 评分 ≥ 2 分),原则上不推荐口服抗凝药进行二级预防(C 级证据,弱推荐)。在有条件的医院,可考虑选择左心耳封堵术作为替代治疗,但需要更多大规模随机临床试验的证据支持(D 级证据,强推荐)。(5)对于仅有局限脑叶微出血的 CAA 患者,如果有明确抗栓(包括抗血小板与抗凝)指征,可考虑采用抗栓治疗进行二级预防(B 级证



据,强推荐)。

执笔 倪俊(中国医学科学院北京协和医院)、程忻(复旦大学附属华山医院)、吴波(四川大学华西医院)

共识工作组成员 倪俊(中国医学科学院北京协和医院)、程忻(复旦大学附属华山医院)、吴波(四川大学华西医院)、沙宇惠(中国医学科学院北京协和医院)、吴娟娟(中国医学科学院北京协和医院)、苏娅(复旦大学附属华山医院)、徐佳洁(复旦大学附属华山医院)、程亚军(四川大学华西医院)、姜帅(四川大学华西医院)、严玉颖(四川大学华西医院)

专家委员会成员(按姓名拼音排序) 蔡晓杰(北京医院)、陈会生(北部战区总医院)、程忻(复旦大学附属华山医院)、崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、董强(复旦大学附属华山医院)、范玉华(中山大学附属第一医院)、傅毅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院)、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)、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)、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)、黄旭升(解放军总医院第一医学中心)、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)、林毅(福建医科大学附属第一医院)、刘军(上海交通大学附属瑞金医院)、刘俊艳(河北医科大学第三医院)、刘鸣(四川大学华西医院)、刘强(天津医科大学总医院)、刘尊敬(北京大学人民医院)、楼敏(浙江大学医学院附属第二医院)、陆正齐(中山大学附属第三医院)、骆翔(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、马欣(首都医科大学宣武医院)、孟强(云南省第一人民医院)、彭斌(中国医学科学院北京协和医院)、蒲传强(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)、秦超(广西医科大学第一附属医院)、秦海强(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)、孙钦建(山东第一医科大学附属省立医院)、孙伟平(北京大学第一医院)、滕军放(郑州大学第一附属医院)、田成林(解放军总医院第一医学中心)、汪谋岳(中华神经科杂志编辑部)、汪听(复旦大学附属中山医院)、汪银洲(福建省立医院)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院)、王丽华(哈尔滨医科大学附属第二医院)、王延江(陆军军医大学大坪医院)、王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院)、王玉平(首都医科大学宣武医院)、吴波(四川大学华西医院)、吴伟(山东大学齐鲁医院)、武剑(北京清华长庚医院)、夏健(中南大学湘雅医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、徐安定(暨南大学附属第一医院)、徐运(南京大学医学院附属鼓楼医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、杨弋(吉林大学第一医院)、殷小平(九江学院附属医院)、曾进胜(中山大学附属第一医院)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、张杰文(河南省人民医院)、张通(中国康复研究中心北京博爱医院)、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)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱武生(东部战区总医院)、朱以诚(中国医学科学院北京协和医院)

方法学专家 张丁丁(中国医学科学院北京协和医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly[J]. Ann Neurol, 2011, 70(6): 871-880. DOI: 10.1002/ana.22516.
- [2] Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(2): 124-137. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301308.
- [3] Greenberg SM, Vonsattel JP. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy[J]. Stroke, 1997, 28(7): 1418-1422. DOI: 10.1161/01.str.28.7.1418.
- [4] Keage HA, Carare RO, Friedland RP, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review[J]. BMC Neurol, 2009, 9: 3. DOI: 10.1186/1471-2377-9-3.
- [5] Thomas PK. Genetic factors in amyloidosis[J]. J Med Genet, 1975, 12(4): 317-326. DOI: 10.1136/jmg.12.4.317.
- [6] Banerjee G, Adams ME, Jaunmuktane Z, et al. Early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood exposure to cadaveric dura[J]. Ann Neurol, 2019, 85(2): 284-290. DOI: 10.1002/ana.25407.
- [7] Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, et al. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease-one peptide, two pathways[J]. Nat Rev Neurol, 2020, 16(1): 30-42. DOI: 10.1038/s41582-019-0281-2.
- [8] Greenberg SM, Briggs ME, Hyman BT, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with the presence and earlier onset of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy[J]. Stroke, 1996, 27(8): 1333-1337. DOI: 10.1161/01.str.27.8.1333.
- [9] Nicoll JA, Burnett C, Love S, et al. High frequency of apolipoprotein E epsilon 2 in patients with cerebral hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy[J]. Ann Neurol, 1996, 39(5): 682-683. DOI: 10.1002/ana.410390521.
- [10] Jäkel L, De Kort AM, Klijn C, et al. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Alzheimers Dement, 2022, 18(1): 10-28. DOI: 10.1002/alz.12366.
- [11] Finelli PF. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly[J]. Ann Neurol, 2012, 71(4): 586; author reply 586. DOI: 10.1002/ana.23564.
- [12] Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy[J]. Brain, 2017, 140(7): 1829-1850. DOI: 10.1093/brain/awx047.
- [13] 田成林. 脑淀粉样血管病[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(5): 499-507. DOI: 10.3760/cmaj.cn113694-20210104-00010103760/cma. Tian CL. Cerebral amyloid angiopathy[J]. Chin J Neurol, 2021, 54(5): 499-507. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210104-00010103760/cma.
- [14] 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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004259.
- [15] 倪俊, 崔丽英. 临床医生应重视脑淀粉样蛋白病[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(3): 161-162. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.03.001.
- Ni J, Cui LY. Amyloid spells deserve more attention[J]. *Chin J Neurol*, 2017, 50(3): 161-162. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.03.001.
- [16] Charidimou A, Peeters A, Fox Z, et al. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy: multicentre magnetic resonance imaging cohort study and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2012, 43(9): 2324-2330. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.657759.
- [17] Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 8): 2126-2139. DOI: 10.1093/brain/awv162.
- [18] Sanchez-Caro JM, de Lorenzo Martínez de Ubago I, de Celis Ruiz E, et al. Transient focal neurological events in cerebral amyloid angiopathy and the long-term risk of intracerebral hemorrhage and death: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(1): 38-47. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.3989.
- [19] Koemans EA, Chhatwal JP, van Veluw SJ, et al. Progression of cerebral amyloid angiopathy: a pathophysiological framework[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(7): 632-642. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00114-X.
- [20] Xiong L, Boulouis G, Charidimou A, et al. Dementia incidence and predictors in cerebral amyloid angiopathy patients without intracerebral hemorrhage[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(2): 241-249. DOI: 10.1177/0271678X17700435.
- [21] Banerjee G, Wilson D, Ambler G, et al. Cognitive impairment before intracerebral hemorrhage is associated with cerebral amyloid angiopathy[J]. *Stroke*, 2018, 49(1): 40-45. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019409.
- [22] Boyle PA, Yu L, Nag S, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons[J]. *Neurology*, 2015, 85(22): 1930-1936. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002175.
- [23] 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. DOI: 10.1002/ana.22112.
- [24] Case NF, Charlton A, Zwiers A, et al. Cerebral amyloid angiopathy is associated with executive dysfunction and mild cognitive impairment[J]. *Stroke*, 2016, 47(8): 2010-2016. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.012999.
- [25] Xiong L, Davidsdottir S, Reijmer YD, et al. Cognitive profile and its association with neuroimaging markers of non-demented cerebral amyloid angiopathy patients in a stroke unit[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(1): 171-178. DOI: 10.3233/JAD-150890.
- [26] Schrag M, Kirshner H. Neuropsychological effects of cerebral amyloid angiopathy[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16(8): 76. DOI: 10.1007/s11910-016-0674-1.
- [27] Planton M, Raposo N, Albucher JF, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related cognitive impairment: the search for a specific neuropsychological pattern[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2017, 173(9): 562-565. DOI: 10.1016/j.neurol.2017.09.006.
- [28] Reijmer YD, van Veluw SJ, Greenberg SM. Ischemic brain injury in cerebral amyloid angiopathy[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1): 40-54. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.88.
- [29] Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(8): 714-725. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00208-3.
- [30] Chen SJ, Tsai HH, Tsai LK, et al. Advances in cerebral amyloid angiopathy imaging[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 1756286419844113. DOI: 10.1177/1756286419844113.
- [31] Charidimou A, Perosa V, Frosch MP, et al. Neuropathological correlates of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Brain*, 2020, 143(11): 3343-3351. DOI: 10.1093/brain/awaa266.
- [32] 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. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181dad605.
- [33] Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, et al. Cortical superficial siderosis and recurrent intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy: large prospective cohort and preliminary meta-analysis[J]. *Int J Stroke*, 2019, 14(7): 723-733. DOI: 10.1177/1747493019830065.
- [34] Charidimou A, Boulouis G, Greenberg SM, et al. Cortical superficial siderosis and bleeding risk in cerebral amyloid angiopathy: a meta-analysis[J]. *Neurology*, 2019, 93(24): e2192-e2202. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008590.
- [35] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30006-1.
- [36] 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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002362.
- [37] Li Y, Ishikawa H, Matsuyama H, et al. Hypertensive arteriopathy and cerebral amyloid angiopathy in patients with cognitive decline and mixed cerebral microbleeds[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 78(4): 1765-1774. DOI: 10.3233/JAD-200992.
- [38] Zhu YC, Chabriet H, Godin O, et al. Distribution of white matter hyperintensity in cerebral hemorrhage and healthy aging[J]. *J Neurol*, 2012, 259(3): 530-536. DOI: 10.1007/s00415-011-6218-3.
- [39] Charidimou A, Boulouis G, Pasi M, et al. MRI-visible perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy[J]. *Neurology*, 2017, 88(12): 1157-1164. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003746.
- [40] Yates PA, Sirisriro R, Villemagne VL, et al. Cerebral microhemorrhage and brain β -amyloid in aging and Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2011, 77(1): 48-54. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318221ad36.
- [41] Vinters HV, Gilbert JJ. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. II. The distribution of amyloid vascular changes[J]. *Stroke*, 1983, 14(6): 924-928. DOI: 10.1161/01.str.14.6.924.
- [42] Martinez-Ramirez S, Romero JR, Shoamanesh A, et al. Diagnostic value of lobar microbleeds in individuals



- without intracerebral hemorrhage[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(12): 1480-1488. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.04.009.
- [43] van Veluw SJ, Biessels GJ, Klijn CJ, et al. Heterogeneous histopathology of cortical microbleeds in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Neurology*, 2016, 86(9): 867-871. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002419.
- [44] van Veluw SJ, Charidimou A, van der Kouwe AJ, et al. Microbleed and microinfarct detection in amyloid angiopathy: a high-resolution MRI-histopathology study [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 12): 3151-3162. DOI: 10.1093/brain/aww229.
- [45] Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(4): 545-548. DOI: 10.1002/ana.22099.
- [46] Renard D. Cerebral microbleeds: a magnetic resonance imaging review of common and less common causes[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(3): 441-450. DOI: 10.1111/ene.13544.
- [47] 姚明, 周立新, 朱以诚, 等. CADASIL 患者脑微出血分布特征及临床意义[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(4): 342-348. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.04.003.
- Yao M, Zhou LX, Zhu YC, et al. Topographic characteristic and clinical significance of cerebral microbleeds in patients with CADASIL[J]. *Chin J Stroke*, 2020, 15(4): 342-348. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.04.003.
- [48] Puy L, Pasi M, Rodrigues M, et al. Cerebral microbleeds: from depiction to interpretation[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021: jnnp-2020-323951 [pii]. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323951.
- [49] Demas A. Critical illness-associated cerebral microbleeds [J]. *QJM*, 2022, 115(10): 693-694. DOI: 10.1093/qjmed/hcac152.
- [50] Fanou EM, Coutinho JM, Shannon P, et al. Critical illness-associated cerebral microbleeds[J]. *Stroke*, 2017, 48(4): 1085-1087. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016289.
- [51] Hall JP, Minhas P, Kontzialis M, et al. Teaching neuroImages: distinct brain microhemorrhage pattern in critical illness associated with respiratory failure[J]. *Neurology*, 2018, 90(22): e2011. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005609.
- [52] Hackett PH, Yarnell PR, Weiland DA, et al. Acute and evolving MRI of high-altitude cerebral edema: microbleeds, edema, and pathophysiology[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(3): 464-469. DOI: 10.3174/ajnr.A5897.
- [53] Riech S, Kallenberg K, Moerer O, et al. The pattern of brain microhemorrhages after severe lung failure resembles the one seen in high-altitude cerebral edema [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(9): e386-389. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001150.
- [54] Pascarella R, Antonenko K, Boulouis G, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on primary angiitis of the central nervous system (PACNS) [J]. *Eur Stroke J*, 2023, 8(4): 842-879. DOI: 10.1177/23969873231190431.
- [55] Klein I, lung B, Labreuche J, et al. Cerebral microbleeds are frequent in infective endocarditis: a case-control study [J]. *Stroke*, 2009, 40(11): 3461-3465. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.562546.
- [56] Sonnevill R, Mourvillier B, Bouadma L, et al. Management of neurological complications of infective endocarditis in ICU patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1(1): 10. DOI: 10.1186/2110-5820-1-10.
- [57] Vanacker P, Nelissen N, Van Laere K, et al. Images in neurology. Scattered cerebral microbleeds due to cardiac myxoma[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(6): 796-797. DOI: 10.1001/archneurol.2009.63.
- [58] Radoi MP, Stefanescu F, Arsene D. Brain metastases and multiple cerebral aneurysms from cardiac myxoma: case report and review of the literature[J]. *Br J Neurosurg*, 2012, 26(6): 893-895. DOI: 10.3109/02688697.2012.692841.
- [59] 孙如镜, 高培毅. 心脏黏液瘤颅内并发症的影像学表现[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(22): 2448-2452. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.22.026.
- Sun RJ, Gao PY. Imaging spectrum of cerebral complications from cardiac myxomas[J]. *J Clin Exp Med*, 2022, 21(22): 2448-2452. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.22.026.
- [60] Rannikmäe K, Samarasekera N, Martínez-González NA, et al. Genetics of cerebral amyloid angiopathy: systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(8): 901-908. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303898.
- [61] Theodorou A, Palaodimou L, Safouris A, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a single-center experience and a literature review[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(22): 6731. DOI: 10.3390/jcm11226731.
- [62] Theodorou A, Palaodimou L, Malhotra K, et al. Clinical, neuroimaging, and genetic markers in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2023, 54(1): 178-188. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.040671.
- [63] McCarron MO, Nicoll JA, Ironside JW, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. Interaction of APOE epsilon2 with putative clinical risk factors[J]. *Stroke*, 1999, 30(8): 1643-1646. DOI: 10.1161/01.str.30.8.1643.
- [64] Koemans EA, Rasing I, Voigt S, et al. Temporal ordering of biomarkers in dutch-type hereditary cerebral amyloid angiopathy[J]. *Stroke*, 2024, 55(4): 954-962. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.044688.
- [65] Margraf NG, Jensen-Kondering U, Weiler C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in cerebral amyloid angiopathy: new data and quantitative meta-analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 783996. DOI: 10.3389/fnagi.2022.783996.
- [66] Sembill JA, Lusse C, Linnerbauer M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for cerebral amyloid angiopathy[J]. *Brain Commun*, 2023, 5(3): fcad159. DOI: 10.1093/braincomms/fcad159.
- [67] Costa AS, Pinho J, Kučikienė D, et al. Cerebral amyloid angiopathy in amyloid-positive patients from a Memory clinic cohort[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79(4): 1661-1672. DOI: 10.3233/JAD-201218.
- [68] Grangeon L, Paquet C, Guey S, et al. Cerebrospinal fluid profile of tau, phosphorylated tau, Aβ42, and Aβ40 in probable cerebral amyloid angiopathy[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 87(2): 791-802. DOI: 10.3233/JAD-215208.
- [69] Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Tanaka H, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and amyloid-β elimination from the brain in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 91(3): 1173-1183. DOI: 10.3233/JAD-220838.



- [70] van Etten ES, Verbeek MM, van der Grond J, et al. β -amyloid in CSF: biomarker for preclinical cerebral amyloid angiopathy[J]. *Neurology*, 2017, 88(2): 169-176. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003486.
- [71] Piazzia F, Greenberg SM, Savoirdo M, et al. Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(4): 449-458. DOI: 10.1002/ana.23857.
- [72] Zhang Q, Zhao X, Lei P, et al. Evaluating [(68)Ga] Ga-p14-032 as a novel PET tracer for diagnosis cerebral amyloid angiopathy[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 702185. DOI: 10.3389/fneur.2021.702185.
- [73] He Y, Fu T, Li Y, et al. Flexible multidentate benzyldiamine derivatives with high affinity for β -amyloid in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Mol Divers*, 2021, 25(1): 525-533. DOI: 10.1007/s11030-020-10098-y.
- [74] McCarter SJ, Lesnick TG, Lowe V, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and its association with amyloid- β PET signal[J]. *Neurology*, 2021, 97(18): e1799-e1808. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012770.
- [75] 中华医学会核医学分会, 北京认知神经科学学会. 淀粉样蛋白 PET 脑显像技术规范专家共识[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(12): 736-742. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200415-00150. Chinese Society of Nuclear Medicine, Beijing Cognitive Neuroscience Society. Expert consensus on technical specifications of amyloid PET brain imaging, *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(12): 736-742. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200415-00150.
- [76] Charidimou A, Farid K, Baron JC. Amyloid-PET in sporadic cerebral amyloid angiopathy: a diagnostic accuracy meta-analysis[J]. *Neurology*, 2017, 89(14): 1490-1498. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004539.
- [77] Charidimou A, Farid K, Tsai HH, et al. Amyloid-PET burden and regional distribution in cerebral amyloid angiopathy: a systematic review and meta-analysis of biomarker performance[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(4): 410-417. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316851.
- [78] Farid K, Charidimou A, Baron JC. Amyloid positron emission tomography in sporadic cerebral amyloid angiopathy: a systematic critical update[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 15: 247-263. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.05.002.
- [79] Tsai HH, Pasi M, Tsai LK, et al. Microangiopathy underlying mixed-location intracerebral hemorrhages/microbleeds: a PiB-PET study[J]. *Neurology*, 2019, 92(8): e774-e781. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006953.
- [80] 张善春, 尚延昌, 李珂, 等. ^{11}C -PiB PET 对高龄脑淀粉样血管病患者的诊断价值[J]. *中国应用生理学杂志*, 2020, 36(5): 448-451. DOI: 10.12047/j.cjap.5972.2020.095. Zhang SC, Shang YC, Li K, et al. Value of molecular imaging in diagnosis and differential diagnosis of cerebral amyloid angiopathy[J]. *Chin J Appl Physiol*, 2020, 36(5): 448-451. DOI: 10.12047/j.cjap.5972.2020.095.
- [81] Kaushik K, van Etten ES, Siegerink B, et al. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy post neurosurgery: frequency, clinical profile, radiological features, and outcome[J]. *Stroke*, 2023, 54(5): 1214-1223. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.041690.
- [82] Fandler-Höfler S, Gatteringer T, Enzinger C, et al. Comparison of Boston criteria v2.0/v1.5 for cerebral amyloid angiopathy to predict recurrent intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2023, 54(7): 1901-1905. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.042407.
- [83] Tsai HH, Chen SJ, Tsai LK, et al. Long-term vascular outcomes in patients with mixed location intracerebral hemorrhage and microbleeds[J]. *Neurology*, 2021, 96(7): e995-e1004. DOI: 10.1212/WNL.00000000000011378.
- [84] Das AS, Gokcal E, Biffi A, et al. Mechanistic implications of cortical superficial siderosis in patients with mixed location intracerebral hemorrhage and cerebral microbleeds[J]. *Neurology*, 2023, 101(6): e636-e644. DOI: 10.1212/WNL.000000000000207476.
- [85] Jensen-Kondering U, Margraf NG, Weiler C, et al. Characterizing mixed location hemorrhages/microbleeds with CSF markers[J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(6): 728-735. DOI: 10.1177/17474930231152124.
- [86] Smith EE, Nandigam KR, Chen YW, et al. MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2010, 41(9): 1933-1938. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.579078.
- [87] Huhndorf M, Röcken C, Flüh C, et al. Frequency of deep-seated cerebral microbleeds in patients with lobar hemorrhages and histopathological evidence for cerebral amyloid angiopathy[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1146737. DOI: 10.3389/fneur.2023.1146737.
- [88] Jensen-Kondering UR, Weiler C, Langguth P, et al. Clinical and radiological differences between patients with probable cerebral amyloid angiopathy and mixed cerebral microbleeds[J]. *J Neurol*, 2020, 267(12): 3602-3608. DOI: 10.1007/s00415-020-10038-8.
- [89] Chan E, Bonifacio GB, Harrison C, et al. Domain-specific neuropsychological investigation of CAA with and without intracerebral haemorrhage[J]. *J Neurol*, 2023, 270(12): 6124-6132. DOI: 10.1007/s00415-023-11977-8.
- [90] Cipriano L, Saracino D, Oliva M, et al. Systematic review on the role of lobar cerebral microbleeds in cognition[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 86(3): 1025-1035. DOI: 10.3233/JAD-215323.
- [91] Su Y, Fu J, Zhang Y, et al. Visuospatial dysfunction is associated with posterior distribution of white matter damage in non-demented cerebral amyloid angiopathy[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(9): 3113-3120. DOI: 10.1111/ene.14993.
- [92] Beaudin AE, McCreary CR, Mazerolle EL, et al. Cerebrovascular reactivity across the entire brain in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Neurology*, 2022, 98(17): e1716-e1728. DOI: 10.1212/WNL.000000000000200136.
- [93] McCreary CR, Beaudin AE, Subotic A, et al. Cross-sectional and longitudinal differences in peak skeletonized white matter mean diffusivity in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 27: 102280. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102280.
- [94] Samuraki M, Matsunari I, Yoshita M, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds correlate with glucose metabolism and brain volume in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(2): 517-528. DOI: 10.3233/JAD-150274.
- [95] Haussmann R, Homeyer P, Sauer C, et al. Comorbid cerebral amyloid angiopathy in dementia and prodromal stages-prevalence and effects on cognition[J]. *Int J Geriatr*



- Psychiatry, 2023, 38(10): e6015. DOI: 10.1002/gps.6015.
- [96] Jang H, Jang YK, Kim HJ, et al. Clinical significance of amyloid β positivity in patients with probable cerebral amyloid angiopathy markers[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(6): 1287-1298. DOI: 10.1007/s00259-019-04314-7.
- [97] Smith EE, Crites S, Wang M, et al. Cerebral amyloid angiopathy is associated with emotional dysregulation, impulse dyscontrol, and apathy[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(22): e022089. DOI: 10.1161/JAHA.121.022089.
- [98] Subotic A, McCreary CR, Saad F, et al. Cortical thickness and its association with clinical cognitive and neuroimaging markers in cerebral amyloid angiopathy[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 81(4): 1663-1671. DOI: 10.3233/JAD-210138.
- [99] Xiong L, van Veluw SJ, Bounemia N, et al. Cerebral cortical microinfarcts on magnetic resonance imaging and their association with cognition in cerebral amyloid angiopathy [J]. Stroke, 2018, 49(10): 2330-2336. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022280.
- [100] Moulin S, Labreuche J, Bombois S, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(8): 820-829. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00130-7.
- [101] Xiong L, Charidimou A, Pasi M, et al. Predictors for late post-intracerebral hemorrhage dementia in patients with probable cerebral amyloid angiopathy[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 71(2): 435-442. DOI: 10.3233/JAD-190346.
- [102] Donaldson EE, McCreary CR, Charlton A, et al. The neuropsychological profile of patients with cerebral amyloid angiopathy[J]. Stroke, 2012, 43(11): e143. DOI: 10.1161/01.str.0000422054.44193.87.
- [103] van Dijk SE, van der Grond J, Lak J, et al. Longitudinal progression of magnetic resonance imaging markers and cognition in dutch-type hereditary cerebral amyloid angiopathy[J]. Stroke, 2022, 53(6): 2006-2015. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035826.
- [104] 孟强. 重视脑淀粉样血管病相关炎症的诊治[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(10): 1065-1070. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220516-00392.
- Meng Q. Pay attention to the diagnosis and treatment of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. Chin J Neurol, 2022, 55(10): 1065-1070. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220516-00392.
- [105] Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: a systematic review of clinical and imaging features and outcome[J]. Int J Stroke, 2018, 13(3): 257-267. DOI: 10.1177/1747493017741569.
- [106] Su Y, Dong Y, Cheng X. Recurrent intracerebral haemorrhages as main manifestations in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. Stroke Vasc Neurol, 2024: svn-2024-003100. DOI: 10.1136/svn-2024-003100.
- [107] 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. DOI: 10.1136/jnnp.2009.204180.
- [108] 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. DOI: 10.3233/JAD-151036.
- [109] 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. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4078.
- [110] Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. Neurology, 2007, 68(17): 1411-1416. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260066.98681.2e.
- [111] Grangeon L, Quesney G, Verdalle-Cazes M, et al. Different clinical outcomes between cerebral amyloid angiopathy-related inflammation and non-inflammatory form[J]. J Neurol, 2022, 269(9): 4972-4984. DOI: 10.1007/s00415-022-11145-4.
- [112] Renard D, Collombier L, Demattei C, et al. Cerebrospinal fluid, MRI, and florbetaben-PET in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 61(3): 1107-1117. DOI: 10.3233/JAD-170843.
- [113] Yang JY, Chu YT, Tsai HH, et al. Amyloid and tau PET in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation two case reports and literature review[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1153305. DOI: 10.3389/fneur.2023.1153305.
- [114] Wang Y, Fan X, Ni J, et al. Dilated juxtacortical perivascular spaces and venous cerebral microbleeds in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. Ann Neurol, 2023, 94(3): 605-607. DOI: 10.1002/ana.26734.
- [115] Ronsin S, Deiana G, Geraldo AF, et al. Pseudotumoral presentation of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. Neurology, 2016, 86(10): 912-919. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002444.
- [116] Kuwahara K, Moriya S, Nakahara I, et al. Acute progression of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation diagnosed by biopsy in an elderly patient: a case report[J]. Surg Neurol Int, 2022, 13: 268. DOI: 10.25259/SNI_195_2022.
- [117] de Souza A, Tasker K. Inflammatory cerebral amyloid angiopathy: a broad clinical spectrum[J]. J Clin Neurol, 2023, 19(3): 230-241. DOI: 10.3988/jcn.2022.0493.
- [118] Wu JJ, Yao M, Ni J. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: current status and future implications[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(6): 646-654. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001427.
- [119] Alokley AA, Alshamrani FJ, Alabbas FM, et al. When brain biopsy solves the dilemma of diagnosing atypical cerebral amyloid angiopathy: a case report[J]. Am J Case Rep, 2021, 22: e933869. DOI: 10.12659/AJCR.933869.
- [120] Sperling RA, Jack CR Jr, Black SE, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(4): 367-385. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.2351.
- [121] Roytman M, Mashriqi F, Al-Tawil K, et al. Amyloid-related imaging abnormalities: an update[J]. AJR Am J Roentgenol, 2023, 220(4): 562-574. DOI: 10.2214/AJR.22.28461.
- [122] Barakos J, Sperling R, Salloway S, et al. MR imaging features of amyloid-related imaging abnormalities[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(10): 1958-1965. DOI: 10.3174/ajnr.A3500.



- [123] Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(1): 13-21. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.4161.
- [124] Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(6): 512-527. DOI: 10.1001/jama.2023.13239.
- [125] Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(4): 311-321. DOI: 10.1056/NEJMoa1312889.
- [126] Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4): 321-330. DOI: 10.1056/NEJMoa1705971.
- [127] van Dyck CH. Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(4): 311-319. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.010.
- [128] Raman MR, Wiste HJ, Senjem ML, et al. Spontaneous amyloid-related imaging abnormalities in a cognitively normal adult[J]. *Neurology*, 2014, 83(19): 1771-1772. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000957.
- [129] Yaari R, Holdridge KC, Choi J, et al. Amyloid-related imaging abnormalities and other MRI findings in a cognitively unimpaired population with and without cerebral amyloid[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2022, 9(4): 617-624. DOI: 10.14283/jpad.2022.56.
- [130] Carlson C, Estergard W, Oh J, et al. Prevalence of asymptomatic vasogenic edema in pretreatment Alzheimer's disease study cohorts from phase 3 trials of semagacestat and solanezumab[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(4): 396-401. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.2353.
- [131] Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 95. DOI: 10.1186/s13195-017-0318-y.
- [132] Bateman RJ, Smith J, Donohue MC, et al. Two phase 3 trials of gantenerumab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(20): 1862-1876. DOI: 10.1056/NEJMoa2304430.
- [133] Ivanioiu A, Pariente J, Booth K, et al. Long-term safety and tolerability of bapineuzumab in patients with Alzheimer's disease in two phase 3 extension studies[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1): 24. DOI: 10.1186/s13195-016-0193-y.
- [134] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948.
- [135] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12): 994-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute intracerebral hemorrhage 2019[J]. *Chin J Neurol*, 2019, 52(12): 994-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003.
- [136] Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2022, 53(7): e282-e361. DOI: 10.1161/STR.0000000000000407.
- [137] Ma L, Hu X, Song L, et al. The third intensive care bundle with blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10395): 27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00806-1.
- [138] Zhang Y, Wang X, Schultz C, et al. Postoperative outcome of cerebral amyloid angiopathy-related lobar intracerebral hemorrhage: case series and systematic review[J]. *Neurosurgery*, 2012, 70(1): 125-130; discussion 130. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31822ea02a.
- [139] Xia L, Min W, Lu X, et al. Subdural hemorrhage from cerebral amyloid angiopathy-related intracerebral hemorrhage: a risk factor for postoperative hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2017, 107: 103-114. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.07.099.
- [140] Bardutzky J, Hieber M, Roelz R, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related intracerebral hemorrhage: Feasibility and safety of bedside catheter hematoma evacuation with urokinase[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 190: 105655. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.105655.
- [141] de Bruin OF, Voigt S, Schoones JW, et al. Surgical intervention for cerebral amyloid angiopathy-related lobar intracerebral hemorrhage: a systematic review[J]. *J Neurosurg*, 2024: 1-11. DOI: 10.3171/2024.1.JNS231852.
- [142] Pradilla G, Ratcliff JJ, Hall AJ, et al. Trial of early minimally invasive removal of intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(14): 1277-1289. DOI: 10.1056/NEJMoa2308440.
- [143] Fung C, Murek M, Z'Graggen WJ, et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3207-3211. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.666537.
- [144] Tanaka M, Saito S, Inoue T, et al. Potential therapeutic approaches for cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1992. DOI: 10.3390/ijms21061992.
- [145] Schelle J, Wegenast-Braun BM, Fritschi SK, et al. Early A β reduction prevents progression of cerebral amyloid angiopathy[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(4): 561-571. DOI: 10.1002/ana.25562.
- [146] Egan MF, Kost J, Voss T, et al. Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1408-1420. DOI: 10.1056/NEJMoa1812840.
- [147] Novak G, Streffer JR, Timmers M, et al. Long-term safety and tolerability of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor, in early Alzheimer's disease spectrum patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study and a two-period extension study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 58. DOI: 10.1186/s13195-020-00614-5.
- [148] Wessels AM, Lines C, Stern RA, et al. Cognitive outcomes in trials of two BACE inhibitors in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(11): 1483-1492. DOI: 10.1002/alz.12164.
- [149] Lo AC, Evans CD, Mancini M, et al. Phase II (NAVIGATE-AD study) results of LY3202626 effects on patients with mild Alzheimer's disease dementia[J]. *J*



- Alzheimers Dis Rep, 2021, 5(1): 321-336. DOI: 10.3233/ADR-210296.
- [150] Doody RS, Raman R, Farlow M, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2013, 369(4): 341-350. DOI: 10.1056/NEJMoa1210951.
- [151] Coric V, Salloway S, van Dyck CH, et al. Targeting prodromal Alzheimer disease with avagacestat: a randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2015, 72(11): 1324-1333. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0607.
- [152] Green RC, Schneider LS, Amato DA, et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2009, 302(23): 2557-2564. DOI: 10.1001/jama.2009.1866.
- [153] Salloway S, Sperling R, Keren R, et al. A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease[J]. Neurology, 2011, 77(13): 1253-1262. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182309fa5.
- [154] Panza F, Lozupone M, Seripa D, et al. Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer disease: is it now a long shot?[J]. Ann Neurol, 2019, 85(3): 303-315. DOI: 10.1002/ana.25410.
- [155] Cozza M, Amadori L, Boccardi V. Exploring cerebral amyloid angiopathy: insights into pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. J Neurol Sci, 2023, 454: 120866. DOI: 10.1016/j.jns.2023.120866.
- [156] Bales KR, O'Neill SM, Pozdnyakov N, et al. Passive immunotherapy targeting amyloid- β reduces cerebral amyloid angiopathy and improves vascular reactivity[J]. Brain, 2016, 139(Pt 2): 563-577. DOI: 10.1093/brain/awv313.
- [157] Leurent C, Goodman JA, Zhang Y, et al. Immunotherapy with ponezumab for probable cerebral amyloid angiopathy[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(4): 795-806. DOI: 10.1002/acn3.761.
- [158] Greenberg SM, Cordonnier C, Schneider JA, et al. Off-label use of aducanumab for cerebral amyloid angiopathy[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(8): 596-597. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00213-1.
- [159] Sveikata L, Charidimou A, Viswanathan A. Vesselssing their ARIAs: the role of vascular amyloid in the age of aducanumab[J]. Stroke, 2022, 53(1): 298-302. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.036873.
- [160] Graff-Radford J, Lesnick T, Rabinstein AA, et al. Cerebral microbleed incidence, relationship to amyloid burden: the Mayo clinic study of aging[J]. Neurology, 2020, 94(2): e190-e199. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008735.
- [161] Knopman DS, Hershey L. Implications of the approval of lecanemab for Alzheimer disease patient care: incremental step or paradigm shift?[J]. Neurology, 2023, 101(14): 610-620. DOI: 10.1212/WNL.000000000000207438.
- [162] Bax F, Warren A, Fouks AA, et al. Minocycline in severe cerebral amyloid angiopathy: a single-center cohort study [J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(4): e033464. DOI: 10.1161/JAHA.123.033464.
- [163] Voigt S, Koemans EA, Rasing I, et al. Minocycline for sporadic and hereditary cerebral amyloid angiopathy (BATMAN): study protocol for a placebo-controlled randomized double-blind trial[J]. Trials, 2023, 24(1): 378. DOI: 10.1186/s13063-023-07371-4.
- [164] Chakraborty A, Kamermans A, van Het Hof B, et al. Angiopoietin like-4 as a novel vascular mediator in capillary cerebral amyloid angiopathy[J]. Brain, 2018, 141(12): 3377-3388. DOI: 10.1093/brain/awy274.
- [165] Park JH, Lee J, Kwon SU, et al. Elevated pulse pressure and recurrent hemorrhagic stroke risk in stroke with cerebral microbleeds or intracerebral hemorrhage[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(3): e022317. DOI: 10.1161/JAHA.121.022317.
- [166] Arima H, Tzourio C, Anderson C, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial[J]. Stroke, 2010, 41(2): 394-396. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.563932.
- [167] Greenberg SM, Rosand J, Schneider AT, et al. A phase 2 study of tramiprosate for cerebral amyloid angiopathy[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2006, 20(4): 269-274. DOI: 10.1097/01.wad.0000213845.28624.f4.
- [168] Paterson RW, Abdi Z, Haines A, et al. Significant cognitive improvement with cholinesterase inhibition in AD with cerebral amyloid angiopathy[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 144: 64-66. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.02.036.
- [169] Xu C, Apostolova LG, Oblak AL, et al. Association of hypercholesterolemia with Alzheimer's disease pathology and cerebral amyloid angiopathy[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 73(4): 1305-1311. DOI: 10.3233/JAD-191023.
- [170] Li JG, Praticò D. High levels of homocysteine results in cerebral amyloid angiopathy in mice[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 43(1): 29-35. DOI: 10.3233/JAD-141101.
- [171] Inoue Y, Ueda M, Masuda T, et al. Memantine, a noncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, attenuates cerebral amyloid angiopathy by increasing insulin-degrading enzyme expression[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(12): 8573-8588. DOI: 10.1007/s12035-019-01678-7.
- [172] Li X, Ji M, Zhang H, et al. Non-drug therapies for Alzheimer's disease: a review[J]. Neurol Ther, 2023, 12(1): 39-72. DOI: 10.1007/s40120-022-00416-x.
- [173] Xu Y, Zheng F, Zhong Q, et al. Ketogenic diet as a promising non-drug intervention for Alzheimer's disease: mechanisms and clinical implications[J]. J Alzheimers Dis, 2023, 92(4): 1173-1198. DOI: 10.3233/JAD-230002.
- [174] Pompanin S, Destro F, Zorzi G, et al. Transient focal neurological episodes due to cerebral amyloid angiopathy: what can we learn from a 19-month follow-up population study[J]. J Alzheimer Dis, 2016, 52: S7. DOI: 10.3233/JAD-169001.
- [175] Lee T, Landman A, Ocasio CG, et al. Transient focal neurologic episodes in non traumatic convexity subarachnoid hemorrhage[J]. Neurology, 2023, 100(17_supplement_2): 4620. DOI: 10.1212/WNL.000000000000204109.
- [176] Emos MCR, Emeh RO, Mensch J, et al. Transient focal neurologic episodes in a patient with diffuse intracranial hemorrhage: a case report[J]. PM and R, 2022, 14: S131. DOI: 10.1002/pmrj.12913.
- [177] Güler S, Utku U, Celebi C. TIA and minor stroke cerebral amyloid angiopathy case presenting with transient ischemic attack-like symptoms[J]. Int J Stroke, 2014, 9: 305-306. DOI: 10.1111/ijis.12375.
- [178] Samanci B, Coban O, Baykan B. Late onset aura may



- herald cerebral amyloid angiopathy: A case report[J]. Cephalalgia, 2016, 36(10): 998-1001. DOI: 10.1177/0333102415620253.
- [179] Gasca-Salas C, García de Eulate R, Pastor P. The use of SWI-MRI to differentiate between seizures and transient ischemic attacks in a patient with cerebral amyloid angiopathy[J]. An Sist Sanit Navar, 2011, 34(2): 317-321. DOI: 10.4321/s1137-66272011000200020.
- [180] Sansone G, Boscain F, Perini P, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation with leptomeningeal involvement and right hemispheric prevalence studied with brain angiography: a case report[J]. Neurol Sci, 2022, 43: S170-S171. DOI: 10.1007/s10072-022-06531-9.
- [181] Srujana PSS, Kaul S, Gudipati A, et al. A curious case of recurrent transient focal neurological episodes-an interesting case report[J]. Cerebrovasc Dis, 2021, 50(Suppl 1): 121. DOI: 10.1159/000512601.
- [182] Ginestal RC, Herranz A, García-Ruiz P, et al. Cerebral amyloid and hypertensive angiopathy as the cause of diminished level of consciousness and complex movement disorders[J]. Eur J Neurol, 2012, 19: 334. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03888.x.
- [183] Saito N, Kuroha Y, Hasegawa A, et al. Case of hereditary Y69H (p. Y89H) transthyretin variant leptomeningeal amyloidosis presenting with drop attacks and recurrent transient language disorder[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2023, 63(10): 650-655. DOI: 10.5692/clinicalneuro.cn-001852.
- [184] Murakami A, Nakamura M, Tohge R, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related transient focal neurological episodes with diffusion-weighted imaging hyperintense lesions in subcortical white matter and cortical superficial siderosis[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2021, 61(12): 874-877. DOI: 10.5692/clinicalneuro.cn-001638.
- [185] Palaodimou L, Theodorou A, Lachanis S, et al. Stopping "transient ischemic attacks" by antiplatelet withdrawal[J]. Neurol Res Pract, 2021, 3(1): 19. DOI: 10.1186/s42466-021-00117-0.
- [186] Reimer J, Deodatus JA, Nguyen T, et al. Cerebral amyloid angiopathy: an easily missed diagnosis in patients with transient neurological deficits[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2021, 165: D5337.
- [187] Hurford R, Charidimou A, Werring D. Symptomatic lobar intracerebral haemorrhage preceded by transient focal neurological episodes[J]. BMJ Case Rep, 2013, 2013: bcr2013008687. DOI: 10.1136/bcr-2013-008687.
- [188] Al Bahri T, Janbieh J. The importance of diagnosing cerebral amyloid angiopathy and the dangers of a TIA misdiagnosis[J]. Eur Stroke J, 2021, 6(1 Suppl): 480. DOI: 10.1177/23969873211034932.
- [189] McNeela N, Srinivasan M. Normal acutely performed CT scan of the brain may give a false sense of safety prior to use of antiplatelets in transient focal neurological episodes[J]. Cerebrovasc Dis, 2017, 43: 116.
- [190] Castro Caldas A, Silva C, Albuquerque L, et al. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: report of 3 cases and systematic review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(9): 2039-2048. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.015.
- [191] Regenhardt RW, Thon JM, Das AS, et al. Association between immunosuppressive treatment and outcomes of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(10): 1261-1269. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1782.
- [192] Li D, Qin W, Guo Y, et al. Clinical, laboratory, and radiological features of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation (CAA-ri): retrospective, observational experience of a single centre[J]. Neurol Sci, 2023, 44(2): 631-638. DOI: 10.1007/s10072-022-06436-7.
- [193] Rempe T, Sollero C, Rodriguez E, et al. Corticosteroids lead to short-term improvement in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. J Neuroimmunol, 2020, 348: 577377. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577377.
- [194] 钟迪, 杨天华, 张勤, 等. 脑淀粉样血管病相关炎症 6 例临床诊治的回顾性分析[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(1): 107-112. DOI: 10.12182/20200160205.
- Zhong D, Yang TH, Zhang Q, et al. Analysis of diagnosis and treatment of 6 cases of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. J Sichuan Univ (Med Sci), 2020, 51(1): 107-112. DOI: 10.12182/20200160205.
- [195] Antolini L, DiFrancesco JC, Zedde M, et al. Spontaneous ARIA-like events in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a multicenter prospective longitudinal cohort study[J]. Neurology, 2021, 97(18): e1809-e1822. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012778.
- [196] Martucci M, Sarria S, Toledo M, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: imaging findings and clinical outcome[J]. Neuroradiology, 2014, 56(4): 283-289. DOI: 10.1007/s00234-014-1330-6.
- [197] Tetsuka S, Hashimoto R. Slightly symptomatic cerebral amyloid angiopathy-related inflammation with spontaneous remission in four months[J]. Case Rep Neurol Med, 2019, 2019: 5308208. DOI: 10.1155/2019/5308208.
- [198] 苏娅, 付佳玉, 谭海波, 等. 脑淀粉样血管病相关炎症的临床特征分析[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(10): 1001-1008. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210112-00028.
- Su Y, Fu JY, Tan HB, et al. Clinical characteristics of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. Chin J Neurol, 2021, 54(10): 1001-1008. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210112-00028.
- [199] Plotzker AS, Henson RL, Fagan AM, et al. Clinical and paraclinical measures associated with outcome in cerebral amyloid angiopathy with related inflammation[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 80(1): 133-142. DOI: 10.3233/JAD-201299.
- [200] DiFrancesco JC, Touat M, Caulo M, et al. Recurrence of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a report of two cases from the iCA β international network[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 46(4): 1071-1077. DOI: 10.3233/JAD-150070.
- [201] Kozberg MG, Perosa V, Gurol ME, et al. A practical approach to the management of cerebral amyloid angiopathy[J]. Int J Stroke, 2021, 16(4): 356-369. DOI: 10.1177/1747493020974464.
- [202] Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(6): 660-667. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306476.
- [203] Charidimou A, Peeters AP, Jäger R, et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy[J]. Neurology, 2013, 81(19): 1747-1752. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829d1000.



- 1666-1673. DOI: 10.1212/01.wnl.0000435298.80023.7a.
- [204] Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, et al. Cortical superficial siderosis and first-ever cerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Neurology*, 2017, 88(17): 1607-1614. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003866.
- [205] Roongpiboonsopit D, Charidimou A, William CM, et al. Cortical superficial siderosis predicts early recurrent lobar hemorrhage[J]. *Neurology*, 2016, 87(18): 1863-1870. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003281.
- [206] Li Q, Zanon Zotin MC, Warren AD, et al. CT-visible convexity subarachnoid hemorrhage is associated with cortical superficial siderosis and predicts recurrent ICH [J]. *Neurology*, 2021, 96(7): e986-e994. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011052.
- [207] Raposo N, Charidimou A, Roongpiboonsopit D, et al. Convexity subarachnoid hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage: a prognostic marker[J]. *Neurology*, 2020, 94(9): e968-e977. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009036.
- [208] Charidimou A, Baron JC, Werring DJ. Transient focal neurological episodes, cerebral amyloid angiopathy, and intracerebral hemorrhage risk: looking beyond TIAs[J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(2): 105-108. DOI: 10.1111/ij.s.12035.
- [209] Smith EE, Charidimou A, Ayata C, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related transient focal neurologic episodes[J]. *Neurology*, 2021, 97(5): 231-238. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012234.
- [210] 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. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(6): 523-559. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240410-00221.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2023[J]. *Chin J Neurol*, 2024, 57(6): 523-559. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240410-00221.
- [211] Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(6): 675-683. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0292.
- [212] Leonte A, Laurent-Chablier S, Wacongne A, et al. Brain hemorrhage on 24h-CT and functional outcome in stroke patients with cerebral amyloid angiopathy features on pre-thrombolysis MRI treated with intravenous thrombolysis: a case series[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023, 32(2): 106907. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106907.
- [213] Weller JM, Enkirch SJ, Bogs C, et al. Endovascular treatment for acute stroke in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Stroke*, 2021, 52(10): e581-e585. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033014.
- [214] Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, et al. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2006, 66(2): 206-209. DOI: 10.1212/01.wnl.0000194267.09060.77.
- [215] Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Neurology*, 2010, 75(8): 693-698. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181eee40f.
- [216] RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10191): 2613-2623. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30840-2.
- [217] Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Sandercock P, et al. Effects of antiplatelet therapy after stroke caused by intracerebral hemorrhage: extended follow-up of the RESTART randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(10): 1179-1186. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.2956.
- [218] Al-Shahi Salman R, Minks DP, Mitra D, et al. Effects of antiplatelet therapy on stroke risk by brain imaging features of intracerebral haemorrhage and cerebral small vessel diseases: subgroup analyses of the RESTART randomised, open-label trial[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 643-652. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30184-X.
- [219] Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A, et al. Oral anticoagulation and functional outcome after intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(5): 755-765. DOI: 10.1002/ana.25079.
- [220] Al-Shahi Salman R, Stephen J, Tierney JF, et al. Effects of oral anticoagulation in people with atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage (COCROACH): prospective, individual participant data meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(12): 1140-1149. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00315-0.
- [221] Shoamanesh A, Committee E-AS. Anticoagulation in patients with cerebral amyloid angiopathy[J]. *Lancet*, 2023, 402(10411): 1418-1419. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02025-1.
- [222] Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(25): 3122-3135. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.067.
- [223] Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(24): 2614-2623. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.025.
- [224] Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(24): 2964-2975. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.021.
- [225] Blanc C, Blanc G, Boveda S, et al. Left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation and coexisting cerebral amyloid angiopathy[J]. *Stroke*, 2021, 52(12): e792-e793. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.037248.
- [226] Schrag M, Mac Grory B, Nackenoff A, et al. Left atrial appendage closure for patients with cerebral amyloid angiopathy and atrial fibrillation: the LAA-CAA cohort[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(2): 259-265. DOI: 10.1007/s12975-020-00838-5.
- [227] Ravn J, Sejbæk T, Bor MV. Managing antithrombotic treatment in a patient with atrial fibrillation and coronary stent with transient neurological symptoms in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Clin Case Rep*, 2022, 10(12): e6624. DOI: 10.1002/ccr3.6624.
- [228] Wilson D, Ambler G, Lee KJ, et al. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 653-665. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30197-8.

