

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.19.009
文章编号: 1005-8982 (2024) 19-0056-07

综述

脑小血管病动物模型的研究进展*

胥鑫玉, 吕鹤群, 冯瑶婷, 曾春利, 彭拥军
(南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

摘要: 脑小血管病 (CSVD) 是一组累及小动脉、小静脉和毛细血管的高异质性脑血管疾病。不同于大血管疾病, 在体内直接监测 CSVD 的发展过程仍然是个不小的挑战。此外, 由于 CSVD 的复杂性, 其发病机制尚未完全阐明, 仍然缺乏有效的治疗方法。因此, 该文对近年来众多 CSVD 动物模型的特点及优缺点进行整理与分析, 以期共同探索今后 CSVD 治疗的研究方向。

关键词: 脑小血管病; 动物模型; 研究进展

中图分类号: R743

文献标识码: A

Research progress on animal models of cerebral small vascular disease*

Xu Xin-yu, Lü He-qun, Feng Yao-ting, Zeng Chun-li, Peng Yong-jun
(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Cerebral small vessel disease (CSVD) is a group of highly heterogeneous cerebrovascular diseases involving arterioles, venules, and capillaries. Unlike macrovascular disease, direct monitoring of CSVD progression in vivo remains a challenge. In addition, due to the complexity of CSVD, its pathogenesis has not been fully elucidated, and there is still a lack of effective treatment. Therefore, in this paper, the characteristics, advantages, and disadvantages of many CSVD animal models in recent years were sorted out and analyzed, in order to jointly explore the future research direction of CSVD treatment.

Keywords: cerebral small vessel disease; animal model; research progress

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD), 是一组以脑的小血管损害为主要特征的疾病, 包括多种临床表现, 如脑缺血、脑出血及脑白质损害。CSVD 病理机制涉及多个层面, 包括血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的破坏、内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 与周细胞的损伤、血管间的相互作用及相关基因等^[1]。目前, CSVD 引起的并发症与后遗症已经对全世界范围内的公共卫生与社会经济产生巨大影响。据相关研究报道, 约

45% 的认知与精神障碍、步态不稳和排尿功能障碍被认为与 CSVD 有关^[2], 此外, CSVD 也被认为是绝大多数出血性脑卒中和血管性痴呆 (Vascular dementia, VaD) 的重要前兆^[3]。然而, 由于 CSVD 的复杂性与多因素性, 目前此类疾病仍缺乏有效的预防措施与治疗手段。

在过去的几十年里, 众多研究者通过对各种动物模型及细胞模型的运用, 在疾病模型方面已经取得了重大的发现与突破。在动物模型中, 血

收稿日期: 2024-01-16

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 82374565, 82174484); 江苏省中医院高峰学术人才项目 (No: k2021rc24); 江苏省中医院专项课题 (No: Y2022ZR20); 南京中医药大学自然科学基金 (No: XZR2023096)。

[通信作者] 彭拥军, E-mail: pengyongjun2004@126.com; Tel: 13770671498

液与脑脊液中的生物学标志物不仅能够为临床疾病的诊断及监测提供借鉴作用,而且有利于促进全新药物及治疗手段的研发^[4]。尽管如此,目前仍然缺乏能够完全复制 CSVD 患者所有临床表现与特征性的动物模型。因此,为进一步探求 CSVD 错综复杂的病理机制以推动其临床治疗的发展,寻找理想的动物模型至关重要。本文对相关 CSVD 动物模型进行整理,分别从自发性 CSVD 动物模型、饮食干预诱导 CSVD 动物模型、外科手术干预诱导 CSVD 动物模型及基因修饰诱导 CSVD 动物模型进行探讨与分析,以期 CSVD 的临床研究提供基础的实验模型支持。

1 CSVD 动物模型的特点

1.1 实验动物种类

啮齿类动物如大鼠、小鼠均为 CSVD 模型复制的常用对象。鼠类因繁殖力强、易于护理、成本较低、模型复制周期短且解剖结构在一定程度上与人类相类似而受到众多学者的青睐。此外,非人灵长类动物(non-human primates, NHPs)如猴也被用于 CSVD 的模型复制,NHPs 被纳入模型是因为其生理功能与相关基因组成与人类有着更密切的联系,然而复制此类动物模型在耗损更多人力与物力的同时也面临更严格的伦理审核问题。

1.2 实验动物模型检测指标

1.2.1 行为学指标 模型复制后动物主要表现为空间学习能力与认知功能下降、记忆障碍、步态不稳及排尿功能障碍等。

1.2.2 生化指标 在 CSVD 发生与发展的过程中,C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及血清白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)等血清炎症因子的表达增加^[5];血液中血栓调节蛋白(Thrombomodulin, TM)能够通过促进血栓形成加速 CSVD 的进展,且 TM 的水平与 ECs 的损伤程度成正比^[6];氧化性低密度脂蛋白(oxidative low-density lipoprotein, ox-LDL)能够促进动脉壁脂质沉积,与 CSVD 的发病机制密切相关^[7]; β -淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)的沉积能够改变小血管的超微结构,在 CSVD 的病程中发挥着重要作用^[8]。

1.2.3 病理指标 神经影像学是目前诊断与探究

CSVD 的重要依据,出现特征性神经影像学标志物如白质高信号(white matter lesions, WMLs)、血管周围间隙增大(enlarged perivascular space, EPVS)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)、腔隙性脑梗死(Lacunar infarction, LI)及脑萎缩等即为模型复制成功。

2 CSVD 动物模型复制

2.1 自发性 CSVD 动物模型

2.1.1 自发性高血压大鼠模型 自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rats, SHR)模型主要是作为早发性 CSVD 模型探究与大脑异常相关的实质性免疫变化。研究中选取雄性 SHR 作为观察组,与对照组雄性 Wistar 大鼠不同,SHR 从 12 周龄开始出现明显的收缩压升高,并且在 18 周龄时进一步升高。此外,各项实验证据表明,SHR 在生命的前 1/3 时间内能够自发地出现 BBB 渗漏、脑白质丢失、脑血管炎症,并且在病程进展期间伴随着记忆缺失^[9]。这与 CSVD 在高血压等高危因素的影响下出现的小血管病变进而累及 BBB 破坏及白质损伤的病理过程相吻合。因此,该模型能够更好地呈现出 CSVD 对灰质体积与白质结构的影响,以及揭示与认知能力的下降的相关原因^[10]。然而,由于生物疾病的复杂性,SHR 的认知测试可能会受到注意缺陷多动障碍(attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD)相同行为特征的干扰^[11],从而限制其作为 CSVD 实验模型的有效性。

2.1.2 易卒中自发性高血压大鼠模型 易卒中自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive stroke-prone rat, SHRSP)模型建立的主要目标是进一步评估 CSVD 病程进展中与相关组织病理学和神经影像学相对应的时间进展^[12]。SHRSP 是由 SHR 亚系从第 24 代开始通过选择性育种培育出的具有高卒中易感性和严重高血压特征的遗传模型,模型复制时大多选择雄性 SHRSP 与 Wistar 大鼠分别于 7、16、24 与 32 周龄进行相关测试与分析。结果发现,随着周龄的增大,SHRSP 逐渐出现血管间隙增大、ECs 功能障碍、BBB 损伤、微出血及在某些情况下伴有髓鞘脱失等病理特征^[13],这在极大程度上模拟了患者在高龄与高压双重危险因素的影响下脑小血管发生病理改变的过程^[14]。因此,该模型适

用于探讨 CSVD 发展的潜在病理机制,尤其能够明确 ECs 功能障碍与 BBB 损伤在疾病进程中发挥的关键作用。此外,有相关研究表明,SHRSP 在脱髓鞘的情况下可能不适合成为 WML 的合适模型^[15]。

2.2 饮食干预诱导 CSVD 动物模型

由于 ox-LDL 可能通过促进动脉壁脂质沉积对 CSVD 产生促进作用,为进一步研究高胆固醇血症在 CSVD 中的相关意义,研究人员对低密度脂蛋白受体基因敲除 (low density lipoprotein receptor, LDLR^{-/-}) 小鼠进行高脂肪饮食培育以升高其血浆胆固醇水平。结果发现,与对照组 Wistar 小鼠相比,LDLR^{-/-}小鼠在 6 月龄时红细胞阶段数显著增加,在 12 月龄时血栓性闭塞发生率达最高峰^[16]。另外有研究表明,高胆固醇血症在诱发血栓形成的同时也能够导致小血管壁的病理改变,从而加速 CSVD 的病程进展^[17]。总之,该模型强调了高胆固醇血症在微血管病中的作用,对于研究 CSVD 的具体病理机制有重要意义。然而,高胆固醇血症能够同时造成大动脉的狭窄,这或许对小血管结构与功能的改变产生影响,从而带来结果的误差性。

2.3 外科手术干预诱导 CSVD 动物模型

2.3.1 双侧颈动脉闭塞/狭窄动物模型

双侧颈总动脉闭塞 (bilateral carotid artery occlusion, B CAO) 大鼠模型是由研究者对大鼠暴露的双侧颈动脉施行永久性结扎而构建的,主要被用于慢性脑灌注不足对认知功能障碍与神经退行性过程影响的研究^[18]。实验数据表明^[19],B CAO 大鼠模型复制 3 d 后出现 BBB 渗漏,4~5 周内出现认知障碍,这与 CSVD 的病理特征相一致。此外,有研究者为了避免 B CAO 模型的高死亡率,在此基础上改良出大鼠永久性双侧颈总动脉闭塞术 (bilateral carotid artery ligation, 2-VO)^[20],结合多年来实验产生的大量数据,发现该模型与脑灌注不足、记忆障碍、神经元信号传导失败及海马体的病理改变均有密切联系^[21]。因此,此模型适用于开发潜在的神经退行性疾病相关的神经保护策略。双侧颈总动脉狭窄 (bilateral common carotid artery stenosis, BCAS) 小鼠模型是慢性脑灌注不足的常用动物模型之一,主要用于了解血液灌注不足后脑血管产生的病理改变^[22],这将有利于 CSVD 机制的探讨。模型复制时

选取 C57Bl/6 雄性小鼠随机分为 BCAS 组与假手术组,用内径为 0.18 mm 的外部微线圈对 BCAS 小鼠通过双侧颈动脉鞘手术暴露出的双侧颈总动脉分别进行缠绕。结果显示,8 周后 BCAS 小鼠出现空间工作记忆明显受损、白质完整性下降、髓磷脂降解等病理表现^[23]。此外,胼胝体 (callosus corpus, CC) 区表现出最严重的白质损伤,该区域血管病变也最为明显。实际上,该模型能够提示脑白质血管病变可能是导致脑白质损伤并且进一步引起空间工作记忆缺陷的原因,这为 CSVD 的血管病变研究提供有力证据。双侧颈总动脉不对称狭窄模型 (asymmetrical common carotid artery stenosis, ACAS) 通过在小鼠右侧 CCA 植入 1 个 Ameroid 收缩器导致血管逐渐闭塞超过 28 d,在左侧 CCA 植入一个微线圈导致 50% 动脉狭窄从而完成模型复制。术后 14 d 小鼠出现运动障碍与神经肌肉无力,第 28 天时出现认知障碍。影像学检查发现,除了明显的脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 减少与脑白质稀疏,81% 的小鼠在右侧皮层下区域出现多发性梗死损伤,其中包括 CC、内囊、海马体膜和尾核区域^[24]。因此,此模型能够运用于 CSVD 中脑白质梗死伴有运动障碍的疾病类型研究。总之,以上 3 种类型的 CSVD 动物模型均有其适用的模拟损伤对象,但由于术后 CBF 的急剧下降,CBF 代偿性恢复可能成为白质损伤的干扰因素。此外,通过外科手术复制的动物模型不可避免会出现实验动物高病死率的问题。

2.3.2 易卒中肾血管性高血压大鼠模型

易卒中肾血管性高血压大鼠 (stroke-prone renovascular hypertensive rat, RHRSP) 模型与 SHRSP 模型相类似,其经过外科手术模型复制发展为慢性高血压,并且在一定概率下出现脑梗死、脑出血、蛛网膜下腔出血和皮质下病变等疾病^[25]。研究者对 RHRSP 组的雄性 SD 大鼠按照双肾双夹法 (two-kidney, two-clip, 2k2c) 对暴露的双侧肾动脉分别用环形银夹夹闭以诱导大鼠血压升高从而完成模型复制^[26]。与假手术组不同的是,RHRSP 大鼠术后血压逐渐升高,在 20 周时出现严重的 WML 并伴有空间学习与记忆障碍。此外,RHRSP 组能够观察到血脑屏障破坏和血浆白蛋白的渗漏,脑小动脉则出现纤维蛋白样坏死、透明质变性与血管重构。

这在很大程度上复制了 CSVD 的病理进展^[27]。因此, 此模型适用于评估 WML 发生与发展的过程及其相关致病因素, 且不受遗传因素影响。然而, RHRSP 大鼠模型对 MRI 敏感性要求更高, 这可能使得实验成本增加。

2.3.3 血管紧张素 II 诱导的高血压小鼠模型 血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 诱导的高血压小鼠模型旨在模拟高血压相关早发性心血管疾病, 从而完善由 CSVD 引发的 VaD 与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 等的机制研究。该模型由研究人员在小鼠皮下植入渗透微型泵, 持续泵入输入率为 11 $\mu\text{L/h}$ 的 Ang II [1 000 ng/(kg·min)], 同时通过饮用水给予 L-NAME (100 mg/kg), 在泵植入第 16 天后每天额外泵入 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 的 Ang II, 诱导小鼠高血压后完成模型复制。与对照组相比, Ang II 组小鼠出现脑室总容积变大、海马明显萎缩、CC 中髓磷脂的完整性受损、血管壁肥大及神经损伤等病理损伤的同时伴有认知能力的下降, 这与人类 CSVD 的关键特征相吻合^[28]。此外, 该模型也被证明不仅适用于 CSVD 早期动脉病变、BBB 损伤及白质改变早期迹象的研究, 而且在神经退行性疾病中有关高血压介导的神经炎症方面也有着巨大的研究潜力^[29]。然而, 高血压对人脑微血管产生病理影响的机制错综复杂, 可能需要更全面的动物模型对 CSVD 的病理机制进行评估。

2.3.4 主动脉缩窄高血压性恒河猴模型 主动脉缩窄高血压性恒河猴模型主要是为了在灵长类动物模型中评估高血压性脑血管疾病对认知的影响。研究人员通过手术将实验组恒河猴胸主动脉的外径缩小到 2.0 ~ 2.5 mm 以诱导动物高血压从而完成建模。与对照组不同的是, 术后 6 个月实验组恒河猴表现出注意力下降, 12 个月后空间认知及记忆功能出现障碍, 然而研究者在术后 1 年使用磁共振检查实验组恒河猴大脑并未发现中风或者梗死的证据, 这说明整体认知功能的障碍可能与高血压有关^[30]。此外, 有证据表明, 高血压猴子相关的神经病理学中的特征性病变为灰质与白质中的微梗死、神经元稀疏及偶有出血^[31]。因此, 此模型与 CSVD 进程中白质微梗死伴认知障碍的特征相吻合。

2.4 基因修饰诱导 CSVD 动物模型

2.4.1 内皮型一氧化氮合酶基因缺陷小鼠模型 内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 基因缺陷小鼠模型被认为是研究脑灰质与脑白质 CSVD 的理想模型。有研究报道, 敲除雄性小鼠 eNOS 基因完成模型复制后, eNOS 敲除小鼠出现血流异常, 具体表现为动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS)、肾血栓性微血管病及血栓形成^[32]。这可能是因为一氧化氮 NO 在 CSVD 中发挥着重要的作用, 而血管中的 NO 主要来自 eNOS。NO 是由精氨酸调控合成的一种能够促进血管平滑肌松弛的血管扩张剂, NO 的稳态失调能够导致血管阻力增大, 从而促进脑缺血与 AS 等 CSVD 的发生。另外有研究表明, 4 月龄 eNOS 缺陷小鼠额叶与顶叶皮质中检测到 BBB 渗漏, 12 ~ 24 月龄时出现严重的白质病变包括髓磷脂丢失及脑白质束 CC 变薄、皮质锥体神经元 II/III 和 V 层神经退行性变的同时伴有步态障碍, 24 ~ 32 月龄时出现明显的神经退行性病变的迹象^[33]。因此, 此模型适用于慢性低灌注状态下具有年龄依赖性的 CSVD 相关神经退行性疾病的探索。此模型存在的局限性在于啮齿类动物与人类存在白质结构的差异, 且慢性低灌注的标准难以确定。

2.4.2 I 型 CAA 转基因大鼠模型 I 型 CAA 转基因 (rTg-DI) 大鼠模型常用于研究年龄相关脑淀粉样血管病 (cerebral amyloid angiopathy, CAA) 对脑白质产生的影响。据相关报道表明, CAA 在老年人常见的 CSVD 亚型中位居第二^[34]。在 CAA 的不同病理类型中, I 型 CAA 的特征是 β 淀粉样蛋白 (Amyloid- β , A β) 在毛细血管壁的沉积所导致的血管病变以及神经炎症反应, 这与 CSVD 的病理特征相类似^[35]。研究者通过将人 APP770-SwDI 构筑物经过分离纯化后注射至 SD 大鼠卵母细胞中完成模型复制, 实验结果显示, 与对照组 Wistar 大鼠相比, rTg-DI 大鼠在 3 ~ 6 月龄时出现 A β 沉积、CMBs 及 CC 和中脑深部明显的白质损失, 9 ~ 11 月龄时可见明显的血管周围神经炎症、白质损伤加重的同时伴有认知功能的障碍。其中, rTg-DI 大鼠的血管周围神经炎症主要以星形胶质增生和激活的小胶质细胞的形式出现, 大脑皮质、海马和丘脑是毛细血管 A β 沉积的多发部位^[36]。因此, 该模型适用于

研究与神经炎症及 A β 沉积相关的 CMBs 与 CAA 等血管损伤性疾病。但是由于此模型中 CAA 常与 CSVD 亚型如 AD 同时出现,是否 CAA 能够单独引起白质变性,这可能还需要更多证据。

2.5 丝氨酸蛋白酶 1 基因敲除小鼠模型

常染色体隐性遗传性脑动脉病及动脉硬化伴皮质下梗死及白质脑病 (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL) 是一种能够由丝氨酸蛋白酶 1 (high-temperature requirement A serine peptidase 1, HTRA1) 基因缺失引起的遗传性 CSVD 疾病。研究表明, HTRA1 能够通过激活转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 的信号促进 CARASIL 的发生^[37]。此外,有研究者通过标准同源重组程序复制出 HTRA1^{-/-} 小鼠模型,结果发现 HTRA1^{-/-} 小鼠表现出明显的脑小血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 损失与基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的高活性,从而诱导血管弹性纤维损伤、氧化应激及出血性病损等,这与 CARASIL 动脉病理变化特征相一致^[38]。因此,该模型适用于 CARASIL 相关病理机制的研究。

2.6 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基因突变小鼠模型

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) 是 CSVD 中最常见的单基因遗传疾病。目前,诊断 CADASIL 的金标准是 NOTCH3 基因中具有特征性的半胱氨酸突变的基因检测^[39]。此外, CADASIL 的病理标志是 VSMC 的中膜内颗粒状嗜银物质 (granular osmiophilic material, GOM) 的病理性积累,这会导致动脉壁增厚、动脉管腔狭窄及血管周围空间增大,已有研究证实 NOTCH3 基因能够通过参与 VSMC 的生长、成熟与凋亡的调节影响 CADASIL 的进程^[40-41]。结合几种常见的 CADASIL 突变的转基因小鼠模型 TgNotch3^{R90C}、TgNotch3^{C428S}、TgNotch3^{R169C}、TgNotch3^{R1031} 与 TgNotch3^{C455R} 分析发现^[42],除了动脉中 GOM 与 NOTCH3^{ECD} 累积的特征性改变外,10 月龄的 TgNotch3^{R90C} 小鼠可检测到 VSMC 的损失,并且出现

与年龄无关的血管功能障碍与结构缺陷^[43]; TgNotch3^{R169C} 小鼠在 20 周时可见明显的脑白质退化^[44]; TgNotch3^{R1031} 与 TgNotch3^{C455R} 则为 CADASIL 具有年龄依赖性的亚型^[45]; 而 TgNotch3^{R142C} 小鼠未见超微结构及组织病理学的异常^[46]。总之,尽管此类小鼠模型存有缺憾,如突变基因表达水平难以测定、解剖结构与血管神经功能与人类相异等,但仍然推动了 CADASIL 有关分子病理机制的研究进展。

3 总结与展望

综上所述,CSVD 的发生、发展涵盖了基因、神经、血管、信号传导及分子通路等要素,全面概述其病理机制仍然是个不小的挑战。本文通过对自发性 CSVD 动物模型、饮食干预诱导 CSVD 动物模型、外科手术干预诱导 CSVD 动物模型及基因修饰诱导 CSVD 动物模型进行分类分析,阐明了各类动物模型的优缺点及适用类型,以期为今后 CSVD 具体发病机制的探讨及临床治疗与药物干预等相关研究提供有关动物模型的理论支持。

参 考 文 献 :

- [1] GAO Y, LI D, LIN J W, et al. Cerebral small vessel disease: Pathological mechanisms and potential therapeutic targets[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 961661.
- [2] HANNAWI Y. Cerebral small vessel disease: a review of the pathophysiological mechanisms[J]. Transl Stroke Res, 2023. DOI: 10.1007/s12975-023-01195-9. Epub ahead of print.
- [3] INOUE Y, SHUE F, BU G J, et al. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2023, 18(1): 46.
- [4] LIU X L, SUN P, YANG J, et al. Biomarkers involved in the pathogenesis of cerebral small-vessel disease[J]. Front Neurol, 2022, 13: 969185.
- [5] MU L, JIANG L M, CHEN J, et al. Serum inflammatory factors and oxidative stress factors are associated with increased risk of frailty and cognitive frailty in patients with cerebral small vessel disease[J]. Front Neurol, 2022, 12: 786277.
- [6] REN B D, TAN L, SONG Y B, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging features, biochemical markers, influencing factors, pathological mechanism and treatment[J]. Front Neurol, 2022, 13: 843953.
- [7] YANG Y, WANG D Y, ZHANG C X, et al. Piezo1 mediates endothelial atherogenic inflammatory responses via regulation of YAP/TAZ activation[J]. Hum Cell, 2022, 35(1): 51-62.
- [8] SCHRADER J M, STANISAVLJEVIC A, XU F, et al. Distinct

- brain proteomic signatures in cerebral small vessel disease rat models of hypertension and cerebral amyloid angiopathy[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2022, 81(9): 731-745.
- [9] MORTON L, ARNDT P, GARZA A P, et al. Spatio-temporal dynamics of microglia phenotype in human and murine cSVD: impact of acute and chronic hypertensive states[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11(1): 204.
- [10] YANG Y Y, ZHU Q F, WANG L X, et al. Effects of hypertension and aging on brain function in spontaneously hypertensive rats: a longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Cereb Cortex*, 2023, 33(9): 5493-5500.
- [11] REGAN S L, WILLIAMS M T, VORHEES C V. Review of rodent models of attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 132: 621-637.
- [12] HANNAWI Y, CACERES E, EWEES M G, et al. Characterizing the neuroimaging and histopathological correlates of cerebral small vessel disease in spontaneously hypertensive stroke-prone rats[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 740298.
- [13] LI Q, YANG Y, REIS C, et al. Cerebral small vessel disease[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1711-1722.
- [14] WARDLAW J M, SMITH C, DICHGANS M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 684-696.
- [15] HAINSWORTH A H, MARKUS H S, SCHNEIDER J A. Cerebral small vessel disease, hypertension, and vascular contributions to cognitive impairment and dementia[J]. *Hypertension*, 2024, 81(1): 75-86.
- [16] KRAFT P, SCHUHMANN M K, GARZ C, et al. Hypercholesterolemia induced cerebral small vessel disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182822.
- [17] 朱晓鹏, 龙艳, 黄亮, 等. ASC 自身抗体及总胆固醇与阿尔茨海默病的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(5): 78-82.
- [18] HE J B, ZHANG H, ZHENG H X, et al. Effects of schisandrin B on hypoxia-related cognitive function and protein expression in vascular dementia rats[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2024, 87(10): 421-427.
- [19] JALAL F Y, YANG Y, THOMPSON J, et al. Myelin loss associated with neuroinflammation in hypertensive rats[J]. *Stroke*, 2012, 43(4): 1115-1122.
- [20] CECHETTI F, WORM P V, PEREIRA L O, et al. The modified 2VO ischemia protocol causes cognitive impairment similar to that induced by the standard method, but with a better survival rate[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2010, 43(12): 1178-1183.
- [21] TUO Q Z, ZOU J J, LEI P. Rodent models of vascular cognitive impairment[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(5): 1-12.
- [22] ZHOU Z Y, MA Y Y, XU T T, et al. Deeper cerebral hypoperfusion leads to spatial cognitive impairment in mice[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7(6): 527-533.
- [23] WU Y, KE J, YE S, et al. 3D visualization of whole brain vessels and quantification of vascular pathology in a chronic hypoperfusion model causing white matter damage[J]. *Transl Stroke Res*, 2023: 1-13.
- [24] WENG Z F, CAO C, STEPICHEVA N A, et al. A novel needle mouse model of vascular cognitive impairment and dementia[J]. *J Neurosci*, 2023, 43(44): 7351-7360.
- [25] XU X M, XIAO C, YI M, et al. Cerebral perfusion characteristics and dynamic brain structural changes in stroke-prone renovascular hypertensive rats: a preclinical model for cerebral small vessel disease[J]. *Transl Stroke Res*, 2024: 1-13.
- [26] LING Q S, ZHANG S L, TIAN J S, et al. Allisartan isoproxil reduces mortality of stroke-prone rats and protects against cerebrovascular, cardiac, and aortic damage[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(6): 871-884.
- [27] YANG Q, WEI X B, DENG B, et al. Cerebral small vessel disease alters neurovascular unit regulation of microcirculation integrity involved in vascular cognitive impairment[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 170: 105750.
- [28] MEISSNER A, MINNERUP J, SORIA G, et al. Structural and functional brain alterations in a murine model of angiotensin II-induced hypertension[J]. *J Neurochem*, 2017, 140(3): 509-521.
- [29] GONZALES M M, GARBARINO V R, POLLET E, et al. Biological aging processes underlying cognitive decline and neurodegenerative disease[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(10): e158453.
- [30] MOSS M B, JONAK E. Cerebrovascular disease and dementia: a primate model of hypertension and cognition[J]. *Alzheimers Dement*, 2007, 3(2 Suppl): S6-S15.
- [31] FARRIS C W, KILLIANY R J, O'DONOGHUE E, et al. The relationship of age and hypertension with cognition and gray matter cerebral blood volume in a rhesus monkey model of human aging[J]. *Behav Neurosci*, 2021, 135(5): 680-692.
- [32] CHEN X Y, CHEN L, LIN G, et al. White matter damage as a consequence of vascular dysfunction in a spontaneous mouse model of chronic mild chronic hypoperfusion with *eNOS* deficiency[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(11): 4754-4769.
- [33] LIAO F F, LIN G, CHEN X Y, et al. Endothelial nitric oxide synthase-deficient mice: a model of spontaneous cerebral small-vessel disease[J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(11): 1932-1945.
- [34] CHOJDAK-LUKASIEWICZ J, DZIADKOWIAK E, ZIMNY A, et al. Cerebral small vessel disease: a review[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(3): 349-356.
- [35] PHUAH C L, CHEN Y S, STRAIN J F, et al. Association of data-driven white matter hyperintensity spatial signatures with distinct cerebral small vessel disease etiologies[J]. *Neurology*, 2022, 99(23): e2535-e2547.
- [36] LEE H, XU F, LIU X D, et al. Diffuse white matter loss in a transgenic rat model of cerebral amyloid angiopathy[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(5): 1103-1118.
- [37] XU S Y, LI H J, LI S, et al. Heterozygous pathogenic and likely pathogenic symptomatic *HTRA1* variant carriers in cerebral small vessel disease[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 1149-1162.
- [38] IKAWATI M, KAWAICHI M, OKA C. Loss of *HtrA1* serine

- protease induces synthetic modulation of aortic vascular smooth muscle cells[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0196628.
- [39] MANINI A, PANTONI L. Genetic causes of cerebral small vessel diseases: a practical guide for neurologists[J]. Neurology, 2023, 100(16): 766-783.
- [40] MIZUTA I, NAKAO-AZUMA Y, YOSHIDA H, et al. Progress to clarify how *NOTCH3* mutations lead to CADASIL, a hereditary cerebral small vessel disease[J]. Biomolecules, 2024, 14(1): 127.
- [41] SCHOEMAKER D, ARBOLEDA-VELASQUEZ J F. *NOTCH3* signaling and aggregation as targets for the treatment of CADASIL and other NOTCH3-associated small-vessel diseases[J]. Am J Pathol, 2021, 191(11): 1856-1870.
- [42] YOUNG K Z, XU G, KEEP S G, et al. Overlapping protein accumulation profiles of CADASIL and CAA: is there a common mechanism driving cerebral small-vessel disease[J]. Am J Pathol, 2021, 191(11): 1871-1887.
- [43] DUNN P J, LEA R A, MAKSEMOUS N, et al. Exonic mutations in cell-cell adhesion may contribute to CADASIL-related CSVD pathology[J]. Hum Genet, 2023, 142(9): 1361-1373.
- [44] WASHIDA K, SAITO S, TANAKA T, et al. A multicenter, single-arm, phase II clinical trial of adrenomedullin in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. Cereb Circ Cogn Behav, 2024, 6: 100211.
- [45] YAMAMOTO Y, LIAO Y C, LEE Y C, et al. Update on the epidemiology, pathogenesis, and biomarkers of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. J Clin Neurol, 2023, 19(1): 12-27.
- [46] MANINI A, PANTONI L. CADASIL from bench to bedside: disease models and novel therapeutic approaches[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(6): 2558-2573.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 胥鑫玉, 吕鹤群, 冯瑶婷, 等. 脑小血管病动物模型的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(19): 56-62.

Cite this article as: XU X Y, LÜ H Q, FENG Y T, et al. Research progress of animal models of cerebral small vascular disease[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(19): 56-62.