中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856,CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：　转甲状腺素蛋白在高血压大鼠脑白质病变模型中的作用及机制研究
作者：　李燃，张赟，胡瑾，王小荣，高春媛
收稿日期：　2025-11-14
网络首发日期：　2026-09-04
引用格式：　李燃，张赟，胡瑾，王小荣，高春媛．转甲状腺素蛋白在高血压大鼠脑白质病变模型中的作用及机制研究[J/OL]．中国比较医学杂志．https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260903.1843.005

网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

转甲状腺素蛋白在高血压大鼠脑白质病变模型中的作用及机制研究

李 燃[1]，张 赟[1]✉，胡 瑾[1]，王小荣[2]，高春媛[3]

（1.河北北方学院附属第一医院神经内三科，河北 张家口 075000；2.河北北方学院病理生理教研室，河北 张家口 075000；3.河北北方学院全科医学教研室，河北 张家口 075000）

✉通信作者 张赟（1990—），女，硕士，主治医师，研究方向：脑血管病、神经系统变性疾病。E-mail：524334450@qq.com

摘要 目的 研究转甲状腺素蛋白（TTR）在高血压大鼠脑白质病变（WML）模型中的作用及机制。方法 将自发性高血压大鼠随机分为假手术组、模型组、空载体组和 TTR 过表达组。空载体组和 TTR 过表达组分别在双侧脑室注射空载体慢病毒、TTR 过表达慢病毒，慢病毒注射 1 周后，采用双侧颈总动脉闭塞制备 WML 模型。造模 3 周后进行新物体识别实验、计算分辨指数；劳克坚牢蓝（LFB）染色观察胼胝体的脱髓鞘程度；苏木素-伊红（HE）染色和尼氏染色观察胼胝体的神经元损伤程度；透射电镜观察胼胝体中线粒体结构；Western blot 检测胼胝体中髓鞘蛋白脑髓鞘碱性蛋白（MBP）、神经丝蛋白 200（NF200）及线粒体自噬蛋白 PTEN 诱导激酶 1（PINK1）、Parkin、微管相关蛋白 1 轻链 3beta（LC3B）的表达水平；试剂盒检测胼胝体中氧化应激指标丙二醛（MDA）、超氧化物歧化酶（SOD）的水平。结果 □TTR 过表达组的认知功能和胼胝体病理损伤减轻，分辨指数增加、LFB 染色增强、神经元形态改善、尼氏小体增多（$P<0.05$）；□TTR 过表达组胼胝体中 MBP、NF200 的表达水平增加（$P<0.05$）；□TTR 过表达组的线粒体损伤减轻，线粒体内空腔减少、线粒体嵴可见，PINK1、Parkin、LC3B 表达水平及 MDA 水平降低，SOD 水平增加（$P<0.05$）。结论 TTR 改善自发性高血压大鼠的 WML，减轻认知功能下降、胼胝体脱髓鞘及神经元丢失，减轻线粒体损伤可能是 TTR 发挥上述神经保护效应的潜在分子机制。

关键词 脑白质病变；转甲状腺素蛋白；脱髓鞘；氧化应激；线粒体

中图分类号 R743.2；R-332；R338.2 文献标志码 A

The role and mechanism of transthyretin in the white matter lesion model of hypertensive rats

LI Ran[1], ZHANG Yun[1]✉, HU Jin[1], WANG Xiaorong[2], GAO Chunyuan[3]

(1. Department of Neurology III, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China；2. Pathophysiology Teaching and Research Office, Hebei North University, Zhangjiakou 075000；3. General Practice Teaching and Research Office, Hebei North University, Zhangjiakou 075000)

Abstract Objective To investigate the role and mechanism of transthyretin (TTR) in the white matter lesion (WML) model of hypertensive rats. Methods Spontaneously hypertensive rats were randomly divided into sham, model, empty vector, and TTR overexpression groups. The empty vector and TTR overexpression groups were respectively injected with empty vector lentivirus and TTR overexpression lentivirus in the bilateral ventricles. One week after lentivirus injection, the WML model was established through bilateral common carotid artery occlusion. New object recognition experiments were conducted 3 weeks after modeling, and the resolution index was calculated. The degree of corpus callosum demyelination was observed by luxol fast blue (LFB) staining, and the degree of corpus callosum neuronal damage was observed by hematoxylin-eosin and Nysl staining; the corpus callosum mitochondrial structure was observed by transmission electron microscopy. The expression levels of myelin proteins, including basic myelin protein (MBP), and neurofilament protein 200 (NF200), as well as mitochondrial autophagy proteins PTEN-induced kinase 1 (PINK1), Parkin, and microtubule-associated protein 1 light chain 3beta (LC3B), in

收稿日期：2025-11-14
基金项目：河北省卫生健康委员会科研基金项目（20260771）。
作者简介：李燃（1991—），男，硕士，主治医师，研究方向：脑血管病、神经介入。E-mail：lrdwzyx7264@163.com
网络首发时间：2026-09-04 07:09:36 网络首发地址：https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260903.1843.005

the corpus callosum were detected by western blot. The levels of oxidative stress indicators malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) in the corpus callosum were detected with kits. Results Cognitive function decline and corpus callosum pathological damage were alleviated in the TTR overexpression group; the resolution index increased, LFB staining was enhanced, neuronal morphology improved, and Nissl bodies increased(P<0.05). Additionally, MBP and NF200 expression in the corpus callosum increased in the TTR overexpression group; mitochondrial damage was alleviated, the number of mitochondrial cavities decreased, and mitochondrial cristae were visible(P<0.05). The expression levels of PINK1, Parkin, and LC3B decreased in the TTR overexpression group, along with the level of MDA, while the level of SOD increased(P<0.05). Conclusions TTR improved WML in spontaneously hypertensive rats, alleviated cognitive decline as well as demyelination and neuronal loss in the corpus callosum, and reduced mitochondrial damage. These protective effects were potentially associated with the preservation of mitochondrial integrity.

Key words white matter lesions; transthyretin ;demyelinating; oxidative stress; mitochondria

脑小血管病是一类主要累及颅内小血管的缺血缺氧性疾病，脑白质病变（white matter lesions，WML）是脑小血管病最典型的病理表现。脑白质由神经元和髓鞘延伸的轴突组成，对缺血缺氧敏感，血流灌注不足会导致脱髓鞘改变、神经元丢失、线粒体功能障碍[1,2]。高血压是 WML 的独立危险因素，合并 WML 使高血压患者发生脑卒中、认知功能障碍及抑郁的风险增加，严重影响患者的生命健康[3,4]。然而，高血压合并 WML 的分子机制尚不明确，且缺乏有效的治疗靶点。

转甲状腺素蛋白（transthyretin，TTR）是一种具有神经保护作用的四聚体蛋白质，在体内由肝脏、脉络丛上皮和视网膜色素上皮等组织合成，参与甲状腺素及视黄醇的转运[5]。新近 TTR 相关的临床研究结果显示，血清 TTR 水平降低是发生缺血性脑卒中、阿尔茨海默病、抑郁症的危险因素[6-8]；基础研究结果显示，TTR 能够促进轴突生长、保护血脑屏障和改善脱髓鞘[9,10]。但 TTR 在高血压合并 WML 中的变化及作用机制尚不明确，因此，本研究旨在高血压合并 WML 模型中探讨 TTR 对脱髓鞘改变、神经元丢失以及线粒体功能的影响，为揭示 TTR 在该疾病中的作用及潜在机制提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性自发性高血压大鼠（spontaneously hypertensive rat，SHR）大鼠共 48 只，14 周龄，体质量（310±15）g，购自北京药康生物科技有限公司[SCXK(京)2023-0008]。动物饲养于河北北方学院实验动物中心[SYXK(冀)2024-006]，饲养条件：环境温度 20 ℃、相对湿度 45%~55%、12 h/12 h 光暗周期，自由摄食、饮水。研究经河北北方学院实验动物福利伦理审查委员会审查并批准（HBNU200406111067），实验过程遵循 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

空载体慢病毒溶液（滴度 4×10^8 TU/mL，货号 C03005）和 TTR 过表达慢病毒溶液（滴度 4×10^8 TU/mL，货号 C03068）购自上海吉玛制药技术有限公司；劳克坚牢蓝（luxol fast blue，LFB）染色液（商品名：牢固蓝染色液，货号 AC11847）购自上海吉至生化科技有限公司；苏木素-伊红（hematoxylin-eosin，HE）染色试剂盒（货号 C01015S）购自上海碧云天生物科技有限公司；尼氏染色液（货号 C0117）购自上海碧云天生物科技有限公司；TTR 一抗（货号 ab271132）、脑髓鞘碱性蛋白（myelin basic protein，MBP）一抗（货号 ab11159）、神经丝蛋白 200（neurofilament 200，NF200）一抗（货号 ab223343）、PTEN 诱导激酶 1（PTEN induced kinase 1，PINK1）一抗（货号 ab324618）、Parkin 一抗（货号 ab77924）、微管相关蛋白 1 轻链 3B（light chain 3B，LC3B）一抗（货号 ab192890）、β-actin 一抗（货号 ab124964）购自美国 Abcam；丙二醛（malondialdehyde，MDA）试剂盒（货号 A003-1-2）购自南京建成生物工程研究所有限公司；超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）试剂盒（货号 BC0170）购自北京索莱宝科技有限公司。

凝胶成像系统（型号 GenoSens 2000，上海勤翔科学仪器有限公司）；数码显微镜（型号 VHX-X1，基恩士(中国)有限公司，上海）；超薄切片机（型号 Leica EM UC7，Leica Microsystems，德国），透射电子显微镜（型号 Talos F200X S/TEM，Thermo Fisher Scientific，美国）。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组及干预

将实验动物分为假手术组、模型组、空载体组、TTR 过表达组，每组 12 只。空载体组、TTR 过表达组参照文献[11]进行脑立体定位注射慢病毒，方法如下：腹腔注射戊巴比妥钠麻醉大鼠后并固定在脑立体定位仪，以前囟点为零点进行侧脑室定位，坐标为前囟旁开 0.8 mm、前囟向后 1.1 mm、硬脑膜平面向下 4.2 mm。空载体组双侧脑室各注射空载体慢病毒溶液 4 μL、TTR 过表达组双侧脑室各注射 TTR 过表达慢病毒溶液 4 μL。

1.3.2 模型制备

模型组、空载体组、TTR 过表达组在脑立体定位注射慢病毒 1 周后参照文献[11]进行模型制备，双侧颈总动脉闭塞制备模型的方法如下：异氟烷吸入麻醉大鼠并固定，行颈部正中切口，暴露一侧颈总动脉，使用 5-0 手术缝线结扎该动脉，随后缝合切口；1 周后按照相同方法结扎另一侧颈总动脉。第二侧颈总动脉结扎 3 周后，进行样本收集及指标检测。假手术组除不实施双侧颈总动脉结扎外，其余手术操作一致。

1.3.3 新物体识别实验

每组均在第二侧颈总动脉结扎 3 周后进行新物体识别实验，实验装置为 1 m×1 m×1 m 的木箱，第 1 天将大鼠置于木箱内适应活动 10 min；第 2 天，在木箱斜对角线的 1/3 处固定两个塑料瓶（直径、高度均为 5 cm），将大鼠放入木箱自由活动 10 min，大鼠嘴部朝向塑料瓶且距离<0.5 cm 判定为探索行为，记录大鼠对两个塑料瓶的探索时间；第 3 天，将其中 1 个塑料瓶更换为全新塑料圆柱体（直径、高度均为 5cm），将大鼠放入木箱自由活动 10 min，记录大鼠对新旧物体的探索时间。计算分辨指数＝（新物体探索时间-旧物体探索时间）/（新物体探索时间+旧物体探索时间）。

1.3.4 脑组织的染色实验

每组选择 6 只大鼠进行脑组织染色，具体步骤如下：大鼠麻醉后断头处死，分离脑组织，4%多聚甲醛固定，制备石蜡组织块，行矢状面连续切片，切片厚度 5 μm。

LFB 染色：脑组织切片滴加 0.1% LFB 染色液，室温浸染 18 h，95%乙醇洗除染液，蒸馏水充分冲洗；滴加分化液分色 5 s，70%乙醇继续分色至白质结构清晰，蒸馏水冲洗后显微镜观察，髓鞘被染为蓝色。

HE 染色：脑组织切片滴加苏木素染色液，室温浸染 5 min，蒸馏水冲洗，盐酸乙醇分化 5 s；蒸馏水冲洗后返蓝液处理 1 min；再次蒸馏水冲洗后滴加伊红染色液，室温染色 30 s；二甲苯透明，中性树胶封固，显微镜下观察病理形态学改变。

尼氏染色：脑组织切片滴加尼氏染色液，室温浸染 5 min，蒸馏水冲洗；0.1%冰醋酸分化，显微镜下观察并统计尼氏小体数量。

1.3.5 胼胝体中蛋白表达的 Western blot 检测

每组剩余 6 只大鼠进行胼胝体的分离和 Western blot 检测。大鼠麻醉后断头处死，剥离脑组织，镊子分离双侧胼胝体。称取 10 mg 胼胝体样本，加入 0.2 mL 蛋白裂解液，冰浴条件下充分匀浆，匀浆液于 4 ℃、12 000 r/min 离心 10 min，吸取上清，与上样缓冲液混匀，金属浴加热变性后行聚丙烯酰胺凝胶电泳；电泳完成后转膜，封闭液室温摇床孵育 1 h；分别孵育 TTR、MBP、NF200、PINK1、Parkin、LC3B、β-actin 一抗，洗膜后孵育二抗，最后化学发光显影并计算灰度值，以 β-actin 的灰度值为内参，计算各目标蛋白的相对表达水平。

1.3.6 胼胝体的透射电镜检查

将“1.3.4”分离获得的胼胝体组织用于透射电镜检测，将胼胝体切成 1 mm×1 mm×1 mm 的组织块，置于电镜固定液中，4 ℃浸泡过夜；转移至 1%锇酸溶液，4 ℃固定 2 h，随后经 1%醋酸铀酰染色 1 h，梯度乙醇脱水，环氧树脂包埋。采用超薄切片机切片，醋酸铀酰-柠檬酸铅双重染色，于透射电子显微镜中观察线粒体超微结构。

1.3.7 胼胝体中 MDA 及 SOD 的检测

将“1.3.5”分离得到的胼胝体用于 MDA、SOD 检测。取 5 mg 胼胝体组织，加入 0.1 mL 磷酸盐缓冲液，冰浴条件下充分匀浆。组织匀浆液于 4 ℃、12 000 r/min 条件下离心 10 min，采用试剂盒检测上清液中 MDA 浓度、SOD 活性以及蛋白含量，计算每毫克蛋白中 MDA 和 SOD 的水平。

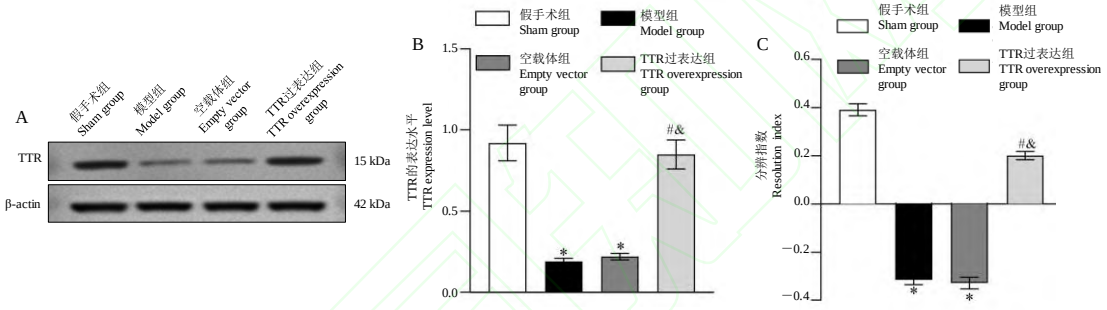
1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析，实验数据均为计量资料，符合正态分布且方差齐，检测结果用平均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用单因素方差分析进行组间比较，采用 *LSD* 法进行两两比较。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TTR 过表达对 WML 大鼠学习记忆功能的改善作用

模型组和空载体组胼胝体中 TTR 的表达水平及分辨指数均显著低于假手术组（$P<0.05$）；与空载体组相比，模型组胼胝体中 TTR 的表达水平及分辨指数差异无统计学意义（$P>0.05$）；TTR 过表达组胼胝体中 TTR 的表达水平及分辨指数显著高于模型组和空载体组（$P<0.05$，图 1）。



注：A：4 组大鼠 TTR 的蛋白条带；B：4 组大鼠 TTR 表达水平的比较（$n=6$）；C：4 组大鼠分辨指数的比较（$n=12$）。与假手术组相比，$^{*}P<0.05$；与模型组相比，$^{\#}P<0.05$；与空载体组相比，$^{\&}P<0.05$。

图 1 4 组大鼠 TTR 表达水平及分辨指数的比较

Note. A, Protein bands of TTR in the four groups of rats. B, Comparison of TTR expression levels among the four groups of rats($n=6$). C, Comparison of resolution indices among the four groups of rats($n=12$). Compared with the sham group, $^{*}P<0.05$. Compared with the model group, $^{\#}P<0.05$. Compared with the empty vector group, $^{\&}P<0.05$.

Figure 1 Comparison of TTR expression levels and resolution indices among four groups of rats

2.2 TTR 过表达对 WML 大鼠胼胝体脱髓鞘的改善作用

假手术组胼胝体 LFB 染色显著，髓鞘结构清晰，未见明显空泡形成；与假手术组比较，模型组和空载体组胼胝体的 LFB 染色减弱，髓鞘结构紊乱，可见明显空泡形成；与模型组和空载体组比较，TTR 过表达组胼胝体的 LFB 染色加深，髓鞘结构较为清晰，空泡结构减少（图 2）。

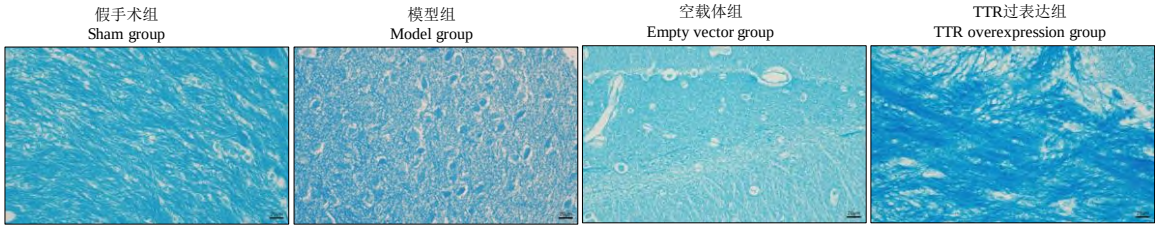


图 2 4 组大鼠胼胝体脱髓鞘的比较（200×）

Figure 2 Comparison of corpus callosum demyelination in four groups of rats□200×□

2.3 TTR 过表达对 WML 大鼠胼胝体病理损伤的改善作用

HE 染色结果显示，假手术组胼胝体中神经元排列整齐、形态规则，未见明显空泡；与假手术组

比较，模型组和空载体组胼胝体中神经元排列稀疏杂乱、形态不规则，可见明显空泡；与模型组和空载体组比较，TTR 过表达组胼胝体中神经元排列及形态均改善，空泡减少。

尼氏染色结果显示，假手术组胼胝体中尼氏小体丰富、体积中等、排列紧密；与假手术组比较，模型组和空载体组胼胝体中尼氏小体数量明显减少、体积缩小、排列松散；与模型组和空载体组比较，TTR 过表达组胼胝体中数量明显增多、排列较为紧密（图 3）。

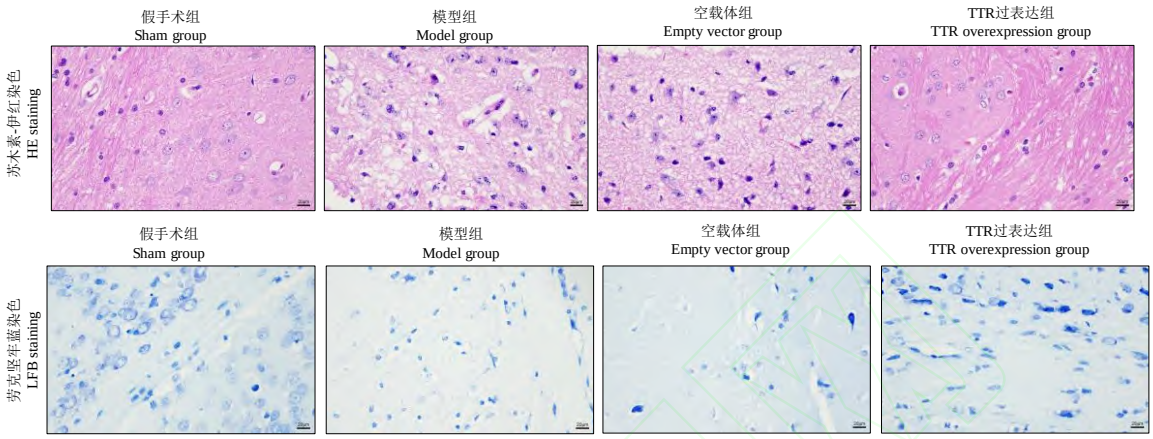
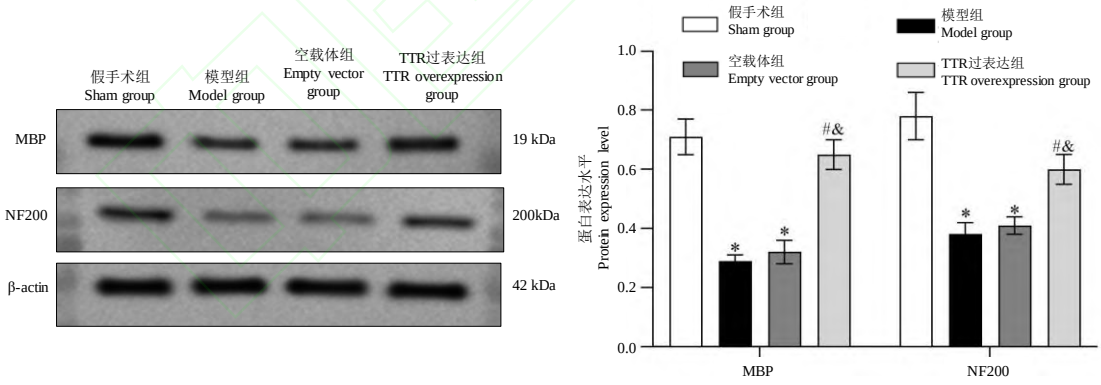


图 3 4 组大鼠胼胝体病理改变的比较（200×）

Figure 3 Comparison of pathological changesin the corpus callosum of four groups of rats□200×□

2.4 TTR 过表达对 WML 大鼠胼胝体中 MBP、NF200 表达的影响

模型组和空载体组胼胝体中 MBP、NF200 的蛋白表达水平均显著低于假手术组（$P<0.05$）；与模型组比较，空载体组胼胝体中 MBP、NF200 的蛋白表达水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；TTR 过表达组胼胝体中 MBP、NF200 的蛋白表达水平显著高于模型组和空载体组（$P<0.05$，图 4）。



注：与假手术组比较，$^{*}P<0.05$；与模型组比较，$^{\#}P<0.05$；与空载体组比较，$^{\&}P<0.05$。

图 4 4 组大鼠胼胝体中 MBP、NF200 表达的比较（$n=6$）

Note. Compared with the sham group, $^{*}P<0.05$. Compared with the model group, $^{\#}P<0.05$. Compared with the empty vector group, $^{\&}P<0.05$.

Figure 4 Comparison of the expressions of MBP and NF200 in the corpus callosum of four groups of rats($n=6$)

2.5 TTR 过表达对 WML 大鼠胼胝体中线粒体结构和功能的改善作用

假手术组胼胝体中线粒体结构完整、饱满，可见清晰的线粒体嵴；模型组和空载体组胼胝体中线粒体形成大量空腔、线粒体嵴消失；与模型组和空载体组比较，TTR 过表达组胼胝体中线粒体内空腔减少，线粒体嵴可见（图 5）。

与假手术组相比，模型组和空载体组胼胝体中 MDA 水平显著升高，而 SOD 水平显著降低

（P<0.05）；模型组与空载体组胼胝体中 MDA、SOD 水平比较差异无统计学意义（P>0.05）；与模型组和空载体组相比，TTR 过表达组胼胝体中 MDA 水平显著降低（P<0.05），SOD 水平升高（P<0.05，表 1）。

模型组和空载体组胼胝体中 PINK1、Parkin、LC3B 的蛋白表达水平均显著高于假手术组（P<0.05）；模型组与空载体组胼胝体中 PINK1、Parkin、LC3B 的蛋白表达水平比较，差异无统计学意义（P>0.05）；TTR 过表达组胼胝体中 PINK1、Parkin、LC3B 的蛋白表达水平显著低于模型组和空载体组（P<0.05，图 6）。

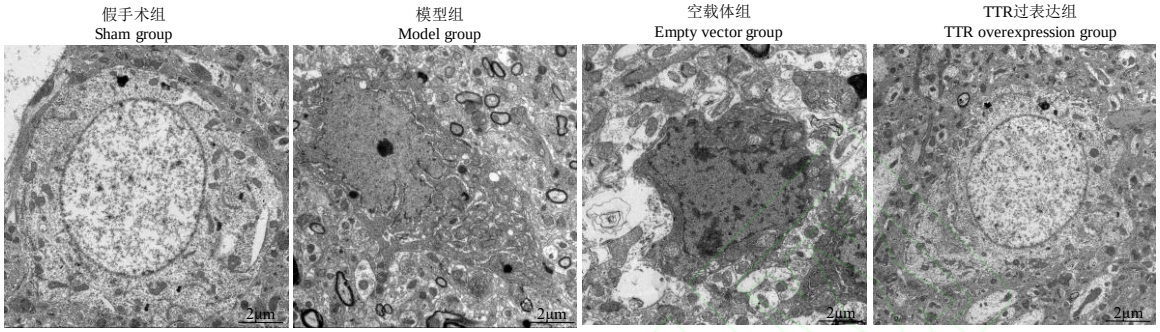


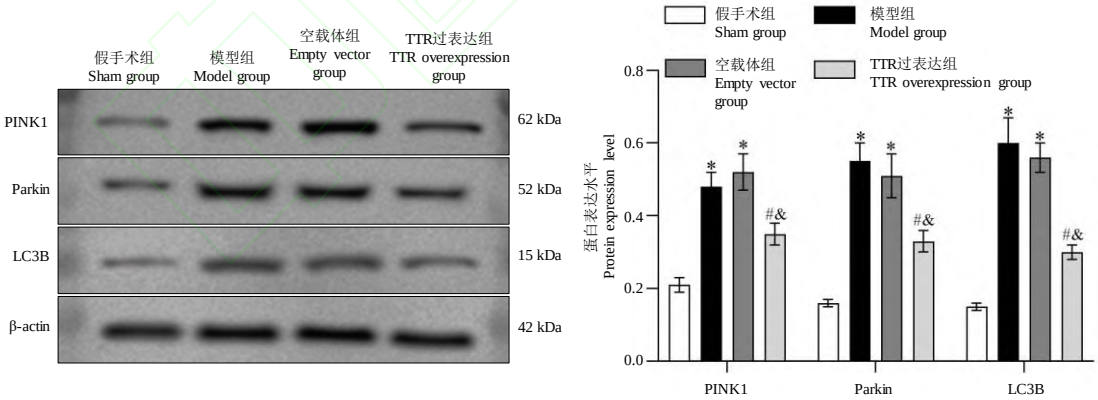
图 5 4 组大鼠线粒体结构的比较（10 000×）
Figure 5 Comparison of mitochondrial structures in four groups of rats (10 000×)

表1 4组大鼠胼胝体中MDA、SOD的比较（n=6）
Table 1 Comparison of MDA and SOD in the corpus callosum of four groups of rats (n=6)

组别 Groups	MDA/（μmol/mg）	SOD/（U/mg）
假手术组 Sham group	1.51±0.22	8.59±1.09
模型组 Model group	2.87±0.35*	5.76±0.86*
空载体组 Empty vector group	2.79±0.32*	5.82±0.91*
TTR 过表达组 TTR overexpression group	2.04±0.27#&	7.26±0.98#&

注：与假手术组比较，*P<0.05；与模型组比较，#P<0.05；与空载体组比较，&P<0.05。

Note. Compared with the sham group, * P<0.05. Compared with the model group, # P<0.05. Compared with the empty vector group, & P<0.05.



注：与假手术组比较，*P<0.05；与模型组比较，#P<0.05；与空载体组比较，&P<0.05。

图 6 4 组大鼠胼胝体中 PINK1、Parkin、LC3B 表达的比较（n=6）
Note. Compared with the sham group, *P<0.05. Compared with the model group, #P<0.05. Compared with the empty vector group, &P<0.05.

Figure 6 Comparison of the expressions of PINK1, Parkin and LC3B in the corpus callosum of four groups of rats(n=6)

3 讨论

高血压与脑小血管病的相关性是近年来心脑血管领域的研究热点。长期血压升高可诱发脑小动脉玻璃样变性或纤维透明样变，导致脑组织慢性灌注不足，进而引发 WML。收缩压干预试验以及高血

压降压靶目标干预等临床研究均未证实严格控制血压能够改善 WML[12,13]。因此，研究高血压合并 WML 的分子生物学机制，寻找改善高血压患者 WML 的治疗靶点具有重要意义。

慢性脑灌注不足是 WML 的重要病因，其组织病理学特征表现为脑白质脱髓鞘与神经元丢失。在各类动物实验中，双侧颈总动脉闭塞是构建 WML 大鼠模型的常用方法[11,14,15]。本研究在 SHR 大鼠中采用该方法建立 WML 模型，用以模拟高血压合并 WML 的病理过程。行为学结果显示，模型组大鼠的分辨指数显著降低，提示 SHR-WML 大鼠出现认知功能下降。胼胝体是连接双侧大脑半球横行神经纤维束构成的关键脑白质结构；胼胝体组织学检测结果显示，SHR-WML 模型大鼠胼胝体 LFB 染色减弱，髓鞘内可见明显空泡，同时伴随组织疏松、尼氏小体数量减少，提示 SHR-WML 大鼠出现脑白质脱髓鞘及神经元丢失。上述行为学与组织学结果共同表明 SHR-WML 模型能够较好地模拟 WML 的临床表型和组织病理学改变。

本研究进一步探究 SHR-WML 模型的分子机制。TTR 为参与甲状腺激素转运的蛋白，在中枢神经系统中充当甲状腺激素的分配蛋白，保障甲状腺激素在局部组织均匀分布，并防止亲脂性甲状腺激素向细胞膜的亲和性分配。近年来，TTR 在神经系统中的保护作用逐渐受到关注，临床研究表明，血清 TTR 水平降低与老年人群认知损害相关，可增加阿尔茨海默病及相关痴呆的发生风险[16,17]，提示 TTR 可能对认知功能具有保护作用。本研究探讨 TTR 在 SHR-WML 中的保护作用，结果显示，SHR-WML 模型大鼠胼胝体中 TTR 的表达水平降低，提示慢性脑灌注不足可能下调 TTR 的表达并削弱其神经保护作用，进而导致 WML 的发生。本研究通过脑立体定位慢病毒注射上调 SHR-WML 大鼠胼胝体中 TTR 表达，过表达 TTR 组大鼠的分辨指数增加，胼胝体髓鞘 LFB 染色增强，组织疏松、尼氏小体数量减少等病理损伤均得到改善。以上结果表明，过表达 TTR 可改善 SHR-WML 大鼠的认知功能，缓解脑白质髓鞘与神经元丢失。此外，本研究检测髓鞘相关蛋白表达，MBP 和 NF200 是参与髓鞘结构和功能调控的重要蛋白，SHR-WML 模型大鼠胼胝体中 MBP 和 NF200 的表达水平降低，过表达 TTR 可上调二者表达水平。从髓鞘蛋白表达层面证实过表达 TTR 对 SHR-WML 大鼠髓鞘具有保护作用。

目前 TTR 在中枢神经系统中发挥保护效应的下游分子通路尚不明确。心血管领域相关研究显示，TTR 改善心肌纤维化的作用与减轻线粒体损害、改善氧化应激相关[18]。线粒体是细胞内完成氧化呼吸供能的场所，线粒体损害不仅直接影响细胞能量供应，还会造成氧化呼吸链中电子传递解偶联，促使活性氧大量生成，诱发脂质过氧化，使 MDA 升高，同时消耗抗氧化酶 SOD。本研究线粒体结构及氧化应激检测结果显示，SHR-WML 模型大鼠胼胝体中线粒体结构受损，MDA 含量升高、SOD 活性下降，过表达 TTR 可逆转上述异常改变。以上结果表明 WML 发生过程伴随线粒体结构和功能受损、氧化应激过度激活，TTR 能够减轻线粒体损伤并抑制氧化应激。除此之外，线粒体受损过程中，线粒体自噬的激活能够选择性清除受损线粒体，维持细胞稳态。PINK1 是靶向线粒体的丝氨酸/苏氨酸激酶，在损伤因素作用下聚集于线粒体外膜形成复合体，进而促进 Parkin 激活并启动 LC3B 介导的自噬过程。有研究显示，血管性痴呆和 WML 模型中线粒体自噬均呈过度激活状态，抑制线粒体自噬对 WML 具有改善作用[19,20]。本研究结果显示，SHR-WML 大鼠胼胝体中 PINK1、Parkin、LC3B 的表达均增加，与既往 WML 研究结果相似；过表达 TTR 可下调胼胝体中 PINK1、Parkin、LC3B 的表达，提示 TTR 能够抑制 WML 进程中的线粒体自噬。上述线粒体相关结果提示，TTR 在高血压合并 WML 的神经保护作用可能与减轻线粒体损伤有关。

综上所述，SHR 大鼠 WML 模型中，过表达 TTR 能够改善认知功能，减轻胼胝体脱髓鞘和神经元丢失；其神经保护机制可能涉及保护线粒体结构、改善氧化应激以及调控过度的线粒体自噬。

参考文献：

[1] Feng W, Lei X, Xu S, et al. Association between white matter hyperintensities and gray matter volume in cerebral small vessel disease: insights from periventricular and deep white matter lesions [J]. Front Neurol, 2025, 16: 1590997.

[2] Feng W J, Gu Y M, Xia X S, et al. Association of white matter hyperintensities with cognitive impairment [J]. Magn Reson Imaging, 2025, 123: 110464.

[3] Karalija N, Crine V, Wåhlin A, et al. Cerebral small-vessel disease severity, hypertension, and body mass index forecast striatal dopamine D2-receptor decline rates in aging [J]. Neurobiol Aging, 2025, 156: 30-39.

[4] Li X, Berghout B P, Van Rooijen G, et al. Hypertension, intracranial arteriosclerosis, and structural brain changes in patients with TIA or ischemic stroke [J]. Eur Stroke J, 2025, 10(3): 804-812.

[5] Magalhães J, Eira J, Liz M A. The role of transthyretin in cell biology: impact on human pathophysiology [J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(17/18): 6105-6117.
[6] Shi M, Mao X, Wu X, et al. Serum prealbumin levels and risks of adverse clinical outcomes after ischemic stroke [J]. Clin Epidemiol, 2024, 16: 707-716.
[7] Yu S L, Chu S S, Chien M H, et al. Transthyretin as a biomarker to predict and monitor major depressive disorder identified by whole-genome transcriptomic analysis in mouse models [J]. Biomedicines, 2021, 9(9): 1124.
[8] Shaw S, Porel P, Aran K R. Transthyretin as a therapeutic target: the future of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease [J]. Mol Biol Rep, 2025, 52(1): 370.
[9] Eira J, Magalhães J, Macedo N, et al. Transthyretin promotes axon growth *via* regulation of microtubule dynamics and tubulin acetylation [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 747699.
[10] Chao C C, Yang W K, Yeh T Y, et al. Transthyretin variants impact blood–nerve barrier and neuroinflammation in amyloidotic neuropathy [J]. Brain, 2025, 148(7): 2537-2550.
[11] 于辉. Gadd45b 调控星形胶质细胞表型减轻慢性缺血性大鼠脑白质损伤 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29（36）: : 7797-7803.
Yu H. Gadd45b alleviates white matter damage in chronic ischemic rats by modulating astrocyte phenotype [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2025, 29(36): 7797-7803.
[12] Rashid T, Li K, Toledo J B, et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with regional changes in cerebral small vessel disease biomarkers: post hoc secondary analysis of the SPRINT MIND randomized clinical trial [J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(3): e231055.
[13] Zhao B, Jia W, Yuan Y, et al. Effects of intensive blood pressure control on cognitive function in patients with cerebral small vessel disease [J]. J Stroke Cerebrovascular Dis, 2023, 32(9): 107289.
[14] Jearjaroen P, Thangwong P, Tocharus C, et al. Hexahydrocurcumin attenuated demyelination and improved cognitive impairment in chronic cerebral hypoperfusion rats [J]. Inflammopharmacology, 2024, 32(2): 1531-1544.
[15] Xiao Y, Guan T, Yang X, et al. Baicalin facilitates remyelination and suppresses neuroinflammation in rats with chronic cerebral hypoperfusion by activating Wnt/β-catenin and inhibiting NF-κB signaling [J]. Behav Brain Res, 2023, 442: 114301.
[16] 王玲玲, 陈洁, 曹勇军, 等. 社区老年人群血清白细胞介素-9 白细胞介素-13 人凝聚素和人转运甲状腺素蛋白与认知障碍的相关性研究 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21（21）: 3511-3515.
Wang L L, Chen J, Cao Y J, et al. Correlation between serum IL-9 IL-13 CLU and TTR and cognitive impairment in elderly population in community [J]. Chin Remedies Clin, 2021, 21(21): 3511-3515.
[17] Araghi M, Shipley M J, Anand A, et al. Serum transthyretin and risk of cognitive decline and dementia: 22-year longitudinal study [J]. Neurol Sci, 2021, 42(12): 5093-5100.
[18] Martínez-Martínez E, Fernández-Irigoyen J, Santamaría E, et al. Mitochondrial oxidative stress induces cardiac fibrosis in obese rats through modulation of transthyretin [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8080.
[19] 娄展. 血管性帕金森综合征患者线粒体自噬信号通路 PINK1/Parkin 表达及其与神经功能的关系 [J]. 检验医学, 2024, 39（6）: 542-547.
Lou Z. Expression of mitochondrial autophagy signaling pathway PINK1/Parkin and its relationship with neural function in patients with vascular Parkinsonism [J]. Lab Med, 2024, 39(6): 542-547.
[20] Cheng T, Du S, Cao Y, et al. Neuroprotection in neonatal Hypoxia-ischaemia: melatonin targets NCX1 to inhibit mitochondrial autophagy *via* the PINK1-Parkin pathway [J]. J Mol Histol, 2025, 56(5): 313.