



电子、语音版

·综述·

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机制研究进展

高翔, 刘小民

山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)神经内科, 山东 济南 250014

摘要:伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)是一种中年发病的遗传性脑小动脉病,典型临床表现是偏头痛发作、频发性皮质下短暂性脑缺血发作或缺血性脑卒中、认知功能下降和精神症状。该病由 *NOTCH3* 基因突变所致,但具体发病机制不清,可能与电子致密嗜银颗粒沉积、NOTCH3 蛋白信号通路异常、胶质细胞损伤及自噬功能异常、配体介导的内吞障碍和 NOTCH3 蛋白胞外区清除障碍有关。该文就近年 CADASIL 的致病机制研究进展进行了综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(6): 63-67]

关键词: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; *NOTCH3* 基因; 突变; 发病机制

中图分类号: R743.31

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.06.012

Advances on the mechanism of cerebral autosomal dominant arteriopathy with the subcortical infarcts and leukoencephalopathy

GAO Xiang, LIU Xiaomin

Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan, Shandong 250014, China

Corresponding author: LIU Xiaomin, Email: bosucn@163.com

Abstract: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with the subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is an inherited cerebral small artery disease in middle-aged adults. The predominant clinical features include migraine attacks, recurrent subcortical ischemic strokes or transient ischemic attacks, cognitive decline, and psychiatric symptoms. The disease is caused by *NOTCH3* gene mutations, but the exact mechanism is unclear. A variety of mechanisms have been proposed, such as electron-dense granular osmiophilic material deposition, abnormalities in the NOTCH3 protein signaling pathway, glial cell dysfunction and autophagy abnormalities, impairment of ligand-mediated endocytosis, and impairment of NOTCH3 extracellular protein clearance. This paper reviews the recent research progress on the pathogenesis of CADASIL.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(6): 63-67]

Keywords: cerebral autosomal dominant arteriopathy with the subcortical infarcts and leukoencephalopathy; *NOTCH3* gene; mutation; pathogenesis

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 the subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)是

一种中年发病的遗传性非淀粉样变性非动脉硬化性脑小动脉病,患病率为2/10万~4/10万,其主要临床表现包括先兆性偏头痛、短暂性脑缺血发作(transient ischemic

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2021MH059);山东省重点研发计划项目(2015GGH318011)。

收稿日期:2022-09-25;修回日期:2023-07-21

作者简介:高翔(1999—),男,在读硕士研究生,主要从事神经遗传变性病的研究。

通信作者:刘小民(1978—),男,主任医师,医学博士,硕士生导师,主要从事神经遗传变性病的研究。Email: bosucn@163.com。

attack, TIA)和缺血性脑卒中、进行性认知障碍和精神症状,由 *NOTCH3* 基因突变所致^[1]。病理上主要累及脑微小动脉,表现为血管平滑肌细胞变性缺失、血管中膜纤维化、管壁增厚,病变位置广泛,多位于侧脑室周围、基底节和脑干。电镜下可见电子致密嗜银颗粒 (granular osmiophilic material, GOM) 沉积于血管平滑肌细胞基膜凹陷处。该病的诊断主要依靠典型的临床表现及影像学检查,皮肤或血管周围活检可发现 GOM 沉积,遗传学检测可发现 *NOTCH3* 基因突变^[2]。本文对该病近年来的分子发病机制研究进展进行了综述。

1 *NOTCH3* 基因及编码蛋白的结构与生理功能

NOTCH3 基因位于 19p13, 长度为 41 958 bp, 包含 33 个外显子, 编码跨膜蛋白 NOTCH3, 该蛋白为一种含 2 321 个氨基酸的细胞表面受体, 由 3 个区域组成: 一个细胞外结构域, 由 34 个表皮生长因子样重复序列 (epidermal growth factor-like repeat, EGF_R)、3 个富含半胱氨酸的重复序列和异源二聚结构域组成; 一个跨膜结构域; 一个由 6 个锚蛋白重复序列、免疫球蛋白 Kappa J 区关联分子和脯氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸及苏氨酸丰富区组成的细胞内结构域^[3-4]。NOTCH3 蛋白在全身小动脉的壁细胞 (即血管平滑肌细胞和周细胞) 中表达, 尤其是脑血管。该基因与血管平滑肌细胞的分化和成熟、胚胎发育过程中的血管发育及血管完整性有关^[5]。

生理情况下, NOTCH3 蛋白细胞外结构域与 Delta/Jagged 配体家族结合后激活水解酶, 导致该蛋白在 S₁₄ 位点被水解, 其中在 S₂ 位点被金属蛋白酶水解, 导致细胞外结构域释放到细胞间隙; γ 分泌酶在 S₃、S₄ 位点将 NOTCH3 蛋白的跨膜结构域水解后释放细胞内结构域, 细胞内结构域进而易位到细胞核, 并与脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 结合蛋白结合, 使后者发生变构, 从而促进转录抑制因子的位移, 然后转录共激活因子识别细胞内结构域结合部, 激活转录, 从而对维持血管平滑肌细胞稳态的相关基因表达进行调节^[6]。

2 *NOTCH3* 基因突变及致病机制

2.1 *NOTCH3* 基因突变

迄今为止, 已报道超过 300 个累及半胱氨酸的 *NOTCH3* 基因突变, 其中大多数为单核苷酸突变。突变见于所有 34 个外显子, 但外显子 1~6, 特别是外显子 3~4 最常见, 为突变热点。超过 95% 的突变是错义突变, 极少数为小的插入、缺失或者剪接位点突变^[2]。NOTCH3 蛋白细胞外结构域包含 34 个 EGF_R, 每 1 个 EGF_R 含 6 个半胱氨酸残基, 形成 3 个二硫键, 起稳定 NOTCH3 蛋白细胞外结构域的作用。突变导致 NOTCH3 蛋白细胞外结构域中半胱氨酸残基增加或删除, 导致半胱氨酸残基为奇数。未配对的半胱氨酸残基不利于二硫键的形成, 进而影响 NOTCH3 蛋白细胞外结构域的稳定, 进而导致 NOTCH3

蛋白细胞外结构域的错误折叠和异常功能^[7]。

在日本, p.Arg75Pro、p.Arg141Cys 和 p.Arg182Cys 为最常见的突变, 其中 p.Arg141Cys 表现为典型 CADASIL 表型; p.Arg75Pro 表现为轻度和不典型表型, 脑卒中/TIA 发生率低, 颞极病变发生率低, 但高血压发生率高; p.Arg182Cys 除脑卒中/TIA 外还可表现出多种其他症状, 如痴呆。在德国, 最常见的突变为 p.Cys174Tyr、p.Arg90Cys、p.Arg182Cys、p.Cys117Phe、p.Arg133Cys、p.Arg141Cys 等, 其中 p.Arg182Cys 为最常见类型, 但脑卒中/TIA 发病率及其他临床表现的初始症状仍有待研究; p.Cys174Tyr 对脑卒中发病年龄、肢体残疾程度和死亡年龄有显著影响^[8]。

外显子 4 和外显子 11 均是中国人的突变热点, 且具有地域差异。外显子 11 在中国南方地区的突变频率较高, 而中国北方地区外显子 4 上的突变频率较高。在中国, p.Arg544Cys 和 p.Arg607Cys 是最常见的突变, p.Arg544Cys 突变的患者在华南地区占较大比例 (32.58%), 在华北地区占比较小 (3.90%); p.Arg607Cys 在华南和华北地区均有分布 (11.80% 和 12.99%)^[9-10]。

到目前为止, 国内已发表的 CADASIL 患者的数据有限, TIA、缺血性脑卒中和认知能力下降等临床表现与西方国家相似, 而先兆性偏头痛较罕见^[11]。这表明基因型的分布在不同地区和种族之间存在很大差异, 临床表现也各不相同。

2.2 *NOTCH3* 基因突变后致病机制

近年研究表明, *NOTCH3* 基因突变后致病机制可能与 GOM、NOTCH3 蛋白信号通路异常、胶质细胞损伤及自噬功能异常、配体介导的内吞障碍和 NOTCH3 蛋白胞外区清除障碍有关。

2.2.1 GOM 沉积 血管壁 GOM 的沉积是 CADASIL 的主要病理表现。在 CADASIL 患者的大脑、骨骼肌、视网膜、肾脏、心包和皮肤的血管平滑肌细胞和周细胞表面附近均存在 GOM^[12]。NOTCH3 蛋白细胞外结构域、组织金属蛋白酶抑制剂 3、玻连蛋白和 TGF- β 结合蛋白 1 共同定位于这些沉积物中。组织金属蛋白酶抑制剂 3、玻连蛋白和 TGF- β 均受 TGF- β 结合蛋白 1 的调控, 在血管形成和维持中起重要作用^[13]。Nagatoshi 等^[14]利用激光显微解剖、液相色谱—串联光谱和免疫组化技术, 发现血清淀粉样蛋白 P 在 GOM 富集的血管中共定位, 并在 GOM 中发现血清淀粉样蛋白 P 与 GOM 内的膜联蛋白 2 和骨膜蛋白共定位。血清淀粉样蛋白 P 通过结合淀粉样纤维蛋白原, 促进淀粉样蛋白或其他蛋白质沉积和淀粉样斑块的形成, 与多种淀粉样变性疾病有关, 如阿尔茨海默病、家族性淀粉样多神经病变等^[15]。血清淀粉样蛋白 P 可能在 CADASIL 中起着稳定细胞外结构域异常折叠蛋白的作用, 而这些异常折叠蛋白正是 GOM 的主要组成部分^[12]。

上述研究表明,可能因为在血管内环境稳定中发挥关键作用的多种分子被募集到GOM中,进而导致关键通路的失调而发病。

2.2.2 NOTCH3 蛋白信号通路异常 研究表明, *NOTCH3* 基因突变导致 *NOTCH3* 蛋白信号通路活性异常参与了CADASIL的发病机制。人类和小鼠模型中突变 *NOTCH3* 蛋白功能即使在没有GOM聚集的情况下也会出现异常,导致壁细胞变性和小血管疾病^[16]。Ruchoux等^[17]在表达 *NOTCH3* 基因 R90C 突变的转基因小鼠模型中探讨了动脉缺损逐步发展的过程,这是一个位于EGFr2区的典型CADASIL突变,与半胱氨酸残基的添加有关。在细胞外结构域异常折叠蛋白沉积和GOM积累之前,血管平滑肌细胞变性现象就已存在,如细胞骨架改变和对细胞外基质与细胞的锚固缺陷,这提示这些沉积物可能不是血管平滑肌细胞变性的触发点。在 *NOTCH3* 基因 R90C 突变小鼠中,细胞外结构域聚集物未抑制野生型 *NOTCH3* 蛋白的功能。去除野生型 *NOTCH3* 蛋白并不影响 *NOTCH3* 基因 R90C 突变型小鼠脑白质损伤程度。这些发现表明,CADASIL的发病机制可能与细胞外结构域异常折叠蛋白沉积和GOM积累无关。然而,在EGFr10区含有 p.Cys428Ser 突变的 *NOTCH3* 蛋白和EGFr 11区含有 p.Cys455Arg 的 *NOTCH3* 蛋白表现出配体结合活性的减弱,导致 *NOTCH3* 蛋白信号通路活性显著降低。*NOTCH3* 蛋白缺乏在脑小动脉和微动脉产生功能缺陷,严重损害肌源性张力,从而损害脑血流的自动调节功能^[18-19]。局限于孤立的脑小动脉和微动脉肌源性反应的缺乏并不影响全身性血压,这可能与较大的周围血管床和激素性血管活性系统(包括交感神经和肾素-血管紧张素系统)调节有关^[20]。当阻断近端大脑中动脉时,在 *NOTCH3* 纯合基因敲除小鼠模型中表现为缺血易感性增加,其产生的梗死面积比野生型 *NOTCH3* 蛋白和 *NOTCH3* 基因敲除的杂合小鼠均高2倍以上^[15]。综上所述, *NOTCH3* 基因突变后可能通过 *NOTCH3* 蛋白信号通路障碍导致脑血管异常。但也有实验表明,突变并不影响 *NOTCH3* 蛋白信号通路功能^[21]。这些研究表明,不同的 *NOTCH3* 基因突变对 *NOTCH3* 蛋白信号通路功能产生不同的影响,并通过不同的机制改变脑血管的完整性。

2.2.3 胶质细胞损伤及自噬功能异常 在疾病的不同阶段,CADASIL患者的脑白质中均可观察到星形胶质细胞损伤,其脑组织中星形胶质细胞病变和星形胶质细胞更新的比例较高。*NOTCH3* 基因 R90C 突变使胶质细胞活性降低,导致这一现象的原因可能为自噬功能异常^[22]。自噬是一种降解途径,细胞质组分、受损的细胞器和异常的长寿命蛋白被隔离在自噬小体中,传递给溶酶体进行最终降解。在大多数情况下,自噬作用维持适当的细胞内稳态,并提供细胞更新所需的成分^[23]。*NOTCH3* 基因

R90C 突变型细胞的自噬水平升高,这可能是细胞对 *NOTCH3* 基因 R90C 突变后表达的异常蛋白和积累的细胞外结构域水解的过度反应。尽管自噬作用具有诱导生存导向的功能,但不可逆转的破坏性自噬可导致细胞死亡^[24]。在 *NOTCH3* 基因 R90C 突变型胶质细胞中自噬功能增强的机制有待进一步研究。此外,在小鼠模型中可通过缺血预处理上调保护蛋白14-3-3 γ 来防止胶质细胞损伤^[25]。因此,保护胶质细胞可能为CADASIL的治疗提供一种潜在方法^[26]。

2.2.4 配体介导的内吞障碍 *NOTCH3* 蛋白激活的关键是细胞外结构域脱落的调控。*NOTCH3* 蛋白信号转导的一个关键调节节点是配体诱导和金属蛋白酶介导的 *NOTCH3* 蛋白水解以释放细胞外结构域。金属蛋白酶的切割位点 S_2 位于 *NOTCH3* 蛋白的负调控区内,该负调控区包含富含半胱氨酸的重复序列和异源二聚结构区。负调控区在缺乏配体的情况下起到阻止 *NOTCH3* 蛋白水解的作用。*NOTCH3* 蛋白通过与相邻细胞的配体结合而激活,配体内吞作用也是促进结合的 *NOTCH3* 蛋白产生构象变化的机械力,这种构象变化暴露了缺口中的 S_2 位点,使 *NOTCH3* 蛋白被金属蛋白酶切割^[27]。有研究者利用HEK293细胞与表达Jagged1配体的细胞共培养一个突变或野生型人类 *NOTCH3* cDNA,突变型 *NOTCH3* 蛋白细胞外结构域在细胞表面的降解速度明显慢于野生型。与野生型 *NOTCH3* 共培养的表达Jagged1配体细胞中可以观察到含有 *NOTCH3* 蛋白细胞外结构域的囊泡,而Jagged1表达细胞中含有突变 *NOTCH3* 蛋白细胞外结构域的囊泡数量明显减少^[28]。这些结果表明,突变型 *NOTCH3* 蛋白细胞外结构域在细胞表面的降解过程由于内吞作用受损而受到干扰。由于CADASIL引起的突变位于 *NOTCH3* 蛋白细胞外结构域,推测 *NOTCH3* 蛋白细胞外结构域内吞功能受损可能是CADASIL的病理机制之一^[29]。

2.2.5 NOTCH3 蛋白胞外区清除障碍 异常蛋白聚集是其他神经退行性疾病的关键病理生理机制,包括阿尔茨海默病和脑淀粉样血管病等。因此,有学者认为,CADASIL也属于蛋白质降解障碍血管病的范畴^[30]。研究提示, *NOTCH3* 蛋白细胞外结构域在CADASIL患者大脑血管壁内大量积聚,表明 *NOTCH3* 蛋白胞外区清除受损可能是CADASIL的一种致病机制。一些错误折叠的蛋白质不能有效降解,并被保留在内质网中。野生型和突变型 *NOTCH3* 基因的过表达均可诱导内质网中聚集物的形成,但这些聚集物的清除率明显不同。突变型 *NOTCH3* 蛋白的聚集物在内质网中半衰期超过6 d,而野生型 *NOTCH3* 蛋白聚集物清除的半衰期不到1 d^[31]。因此,突变的 *NOTCH3* 蛋白形成的异常聚集物在内质网中积聚,并且无法通过内质网相关降解(ER-associated degradation, ERAD)系统去除。相比之下,野生型聚集物

似乎是暂时形成的,很容易被重新折叠和降解。使突变 NOTCH3 蛋白形成的异常聚集物缓慢降解的机制仍有待确定,可能是由于 CADASIL 突变导致 NOTCH3 蛋白细胞外结构域存在游离的半胱氨酸残基,异常的二硫键可能会聚合其他相关蛋白,进而破坏与蛋白酶的相互作用,难以实现高效降解^[21]。另外,钙联蛋白只与突变型 NOTCH3 蛋白相互作用。钙联蛋白作为一种凝集素与糖蛋白折叠中间体中的单糖基寡糖相互作用,在内质网膜体中保留错误折叠的蛋白,并通过 ERAD 途径减弱其降解^[32]。所以,突变型 NOTCH3 蛋白与钙联蛋白的特异性相互作用可以解释内质网异常蛋白滞留和清除速度较慢这一现象。

3 小结与展望

综上所述,CADASIL 是一种中年发病,致残率和致死率很高的常染色体显性遗传病,突变对 NOTCH3 蛋白的功能引发了级联失衡。NOTCH 信号通路是一个高度保守的通路,NOTCH3 蛋白及其下游靶标的异常信号转导可能是 CADASIL 脑血管损伤和功能障碍的主要分子机制。此外,GOM 沉积和胶质细胞自噬功能紊乱、增殖分化异常等,进一步解释了 CADASIL 的血管病理与皮肤活检发现。NOTCH3 蛋白的生物学功能及控制 NOTCH3 蛋白信号转导通路的潜在分子机制目前尚不清楚,未来需进一步研究。关于该病发病机制的深入研究将有助于寻找潜在的治疗干预靶点,并为该病的基因治疗打下基础。

参 考 文 献

- [1] JOLLY AA, NANNONI S, EDWARDS H, et al. Prevalence and predictors of vascular cognitive impairment in patients with CADASIL[J]. *Neurology*, 2022, 99(5): e453-e461.
- [2] GRAVESTEIJN G, HACK RJ, MULDER AA, et al. *NOTCH3* variant position is associated with *NOTCH3* aggregation load in CADASIL vasculature[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2022, 48(1): e12751.
- [3] HACK RJ, RUTTEN JW, PERSON TN, et al. Cysteine-altering *NOTCH3* variants are a risk factor for stroke in the elderly population[J]. *Stroke*, 2020, 51(12): 3562-3569.
- [4] RUTTEN JW, HACK RJ, DUERING M, et al. Broad phenotype of cysteine - altering *NOTCH3* variants in UK Biobank: CADASIL to nonpenetrance[J]. *Neurology*, 2020, 95(13): e1835-e1843.
- [5] MALKA K, LIAW L. *NOTCH3* as a modulator of vascular disease: a target in elastin deficiency and arterial pathologies[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(5): e157007.
- [6] ZHOU BH, LIN WL, LONG YL, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 95.
- [7] NI W, ZHANG Y, ZHANG L, et al. Genetic spectrum of *NOTCH3* and clinical phenotype of CADASIL patients in different populations[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(11): 1779-1789.
- [8] MUKAI M, MIZUTA I, WATANABE - HOSOMI A, et al. Genotype-phenotype correlations and effect of mutation location in Japanese CADASIL patients[J]. *J Hum Genet*, 2020, 65(8): 637-646.
- [9] 易芳,唐海云,许宏伟,等. 12 例伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病的临床及影像学特征[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2019, 44(5): 549-554.
- [10] ZHANG C, LI SW, LI W, et al. Genotypic and phenotypic characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy from China[J]. *Eur Neurol*, 2021, 84(4): 237-245.
- [11] HU YC, SUN QY, ZHOU YF, et al. *NOTCH3* variants and genotype - phenotype features in Chinese CADASIL patients[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 705284.
- [12] UEDA A, NAKAJIMA M, MISUMI Y, et al. Detection of vascular *Notch3* deposits in unfixed frozen skin biopsy sample in CADASIL[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 881528.
- [13] PARK JH, CHO SJ, JO C, et al. Altered TIMP-3 levels in the cerebrospinal fluid and plasma of patients with Alzheimer's disease[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(5): 827.
- [14] NAGATOSHI A, UEDA M, UEDA A, et al. Serum amyloid P component: a novel potential player in vessel degeneration in CADASIL[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 379: 69-76.
- [15] LOCATELLI M, PADOVANI A, PEZZINI A. Pathophysiological mechanisms and potential therapeutic targets in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 321.
- [16] SCHOEMAKER D, ARBOLEDA - VELASQUEZ JF. *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.
- [17] RUCHOUX MM, DOMENGA V, BRULIN P, et al. Transgenic mice expressing mutant Notch3 develop vascular alterations characteristic of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy[J]. *Am J Pathol*, 2003, 161(1): 329-342.
- [18] PING SN, QIU XC, GONZALEZ-TOLEDO ME, et al. Stem cell factor in combination with granulocyte colony-stimulating factor protects the brain from capillary thrombosis -induced ischemic neuron loss in a mouse model of CADASIL[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 8: 627733.
- [19] PING SN, QIU XC, KYLE M, et al. Stem cell factor and granulocyte colony -stimulating factor promote brain repair and improve cognitive function through VEGF-A in a mouse model of CADASIL[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 132: 104561.
- [20] LATIC N, ZUPCIC A, FRAUENSTEIN D, et al. Activation of RAAS signaling contributes to hypertension in aged Hyp mice [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1691.
- [21] HOSSEINI - ALGHADERI S, BARON M. *Notch3* in

- development, health and disease[J]. *Biomolecules*, 2020, 10 (3): 485.
- [22] RUCHOUX MM, KALARIA RN, ROMÁN GC. The pericyte: a critical cell in the pathogenesis of CADASIL[J]. *Cereb Circ Cogn Behav*, 2021, 2: 100031.
- [23] FLEMING A, BOURDENX M, FUJIMAKI M, et al. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration [J]. *Neuron*, 2022, 110(6): 935-966.
- [24] MAMELI E, MARTELLO A, CAPORALI A. Autophagy at the interface of endothelial cell homeostasis and vascular disease[J]. *FEBS J*, 2022, 289(11): 2976-2991.
- [25] PARK H, LEE YB, CHANG KA. miR - 200c suppression increases tau hyperphosphorylation by targeting 14 - 3 - 3 γ in early stage of 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 2220-2234.
- [26] MANINI A, PANTONI L. CADASIL from bench to bedside: disease models and novel therapeutic approaches[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6): 2558-2573.
- [27] REVICI R, HOSSEINI-ALGHADERI S, HASLAM F, et al. E3 ubiquitin ligase regulators of notch receptor endocytosis: from flies to humans[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2): 224.
- [28] BAGHERI - MOHAMMADI S. Adult neurogenesis and the molecular signalling pathways in brain: the role of stem cells in adult hippocampal neurogenesis[J]. *Int J Neurosci*, 2022, 132 (12): 1165-1177.
- [29] MIZUNO T, MIZUTA I, WATANABE - HOSOMI A, et al. Clinical and genetic aspects of CADASIL[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 91.
- [30] GAO DD, SHANG JK, SUN RH, et al. Changes in the morphology, number, and protein levels of plasma exosomes in CADASIL patients[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 81(1): 221-229.
- [31] KRSHNAN L, VAN DE WEIJER ML, CARVALHO P. Endoplasmic reticulum - associated protein degradation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, 14(12): a041247.
- [32] LIU X, YU JJ, XU LY, et al. Notch - induced endoplasmic reticulum - associated degradation governs mouse thymocyte β - selection[J]. *Elife*, 2021, 10: e69975.

责任编辑:龚学民