



# 大鼠血管性痴呆动物模型的研究进展

曾贵刚, 李峻, 彭海东, 谢施海, 张申

(第二军医大学附属上海长征医院中医理疗科, 上海 200003)

**【摘要】** 本文综述了近年来大鼠血管性痴呆的造模方法和造模后大鼠行为学、组织形态学、神经生化指标及影像学等观测指标, 为今后的实验研究提供相应的依据。

**【关键词】** 血管性痴呆; 模型, 动物; 综述

**【中图分类号】** R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)03-0050-06

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.003.011

## Recent Research Progress in Rat Model of Vascular Dementia

ZENG Gui-gang, LI Jun, PENG Hai-dong, XIE Shi-hai, ZHANG Shen

(Department of T. C. M. & Rehabilitation Changzheng Hospital affiliated to Second Military Medicine University, Shanghai 200003, China)

**【Abstract】** The paper summarized the methods of building model on animal of vascular dementia, and introduced the ethology, histomorphology, nerve and biochemical indicator, imaging and other observation targets on animal model of vascular dementia in recent years. Supply related evidence for experimental research in future.

**【Key words】** Vascular dementia; Model, animal; Review

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是由缺血、出血或急慢性脑缺氧等脑血管因素, 导致脑组织损害, 引起的脑组织血液循环障碍、脑功能减退的一种认知功能缺损综合征。患者多为慢性、进行性、持续性智能障碍综合征, 临床表现为记忆及认知等功能障碍综合征<sup>[1]</sup>。建立 VD 动物模型, 对深入探讨该病的发病机制、病理学特点以及临床患者的早期诊断和治疗等均有重要意义。大鼠与人类均由颈动脉系及椎底动脉系吻合成动脉环, 通过其分支共同完成脑供血, 有相似的脑血管解剖特点。且大鼠较其他动物价格便宜、生存率高、繁殖快、易饲养、便于检测, 有较强的生命力和抗感染能力, 目前是制备 VD 模型最适宜的动物<sup>[2]</sup>。本文将大鼠

VD 动物模型的研究进展综述如下:

### 1 模型制作方法

#### 1.1 血管阻断法

两血管阻断法 (2-VO): 2-VO 法是指将大鼠的双侧颈总动脉 (common carotid artery, CCA) 永久结扎, 造成一种慢性脑低灌注状态, 从而使脑组织, 尤其是易损区域, 如海马、皮层等产生缺血缺氧性损害。2-VO 法制作相对简单, 但术中大鼠死亡率较高, 难以长期存活, 不利于长期观察。近年来, 学者对 2-VO 法采用了多种改进方法:

① 分次结扎颈总动脉法。研究发现<sup>[3]</sup>, 改进的 2-VO 法 (间隔 1 星期, 分 2 次结扎颈总动脉), 可大

【基金项目】上海科委资助项目 (No. 09140902100)。

【作者简介】曾贵刚 (1982 -), 主治医师, 博士生, 研究方向: 康复医学。

【通讯作者】张申, 副教授, 副主任医师, E-mail: johnsonz33@yahoo.com.cn

大降低动物的死亡率,且与传统法造模组的大鼠海马区神经元有相似程度的明显变性、坏死和凋亡<sup>[4]</sup>,在 Morris 水迷宫测试中定位航行实验,空间搜索实验结果也证实了分次结扎颈总动脉法对动物行为学的影响与传统造模方法无显著差异<sup>[5]</sup>。但仅结扎双侧颈总动脉,由于大脑动脉环的代偿作用,侧支循环的建立,有可能难以达到理想的脑缺血,从而影响模型的可靠性,因此还出现了 2-VO 复合法制作 VD 模型,较好地避免了这些问题。

② 2-VO 法 + 高血脂症:将大鼠高脂饲料喂养 1 月,确证其血脂已升高后,再用 2-VO 法。缺血时闭阻双侧颈总动脉 3 次,每次 10 min,每次间隔 10 min,之后缝合伤口即制成高血脂症 VD 模型<sup>[6-7]</sup>。此法模拟了 VD 发病中高脂血症危险因素,与人类实际情况有很高的相似度。

③ 肾血管性高血压模型<sup>[8]</sup>。用动脉夹夹闭大鼠双侧肾动脉,复制出易卒中型肾血管性高血压大鼠模型,于 43 d 后夹持阻断——再通双侧颈总动脉。此法不同在于考虑到 VD 易发生的危险因素,能较好地模拟人类 VD 发病的病理过程。实验证明此模型易发生与人类高血压病类似的脑动脉损害,在此基础上,56% 的大鼠自发产生各种类型的脑卒中。

④ 反复缺血一再灌注合并腹腔注射硝普钠<sup>[9]</sup>。其目的为降低大鼠血压,以加重脑的缺血性损伤。大鼠模型在夹闭双侧 CCA 之前,腹腔注射硝普钠 (2.5 mg/kg,用无菌蒸馏水溶解),随即用无创动脉夹夹闭双侧 CCA,10 min 后,再通 10 min,再夹闭 10 min,再通后缝合伤口,放回笼中饲养。本法重复性、稳定性较好;手术操作简单;对动物创伤小,易于恢复,存活率高;与临床上 VD 发病过程相似。但本法对硝普钠注射量以及环境恒定温度要求较高,否则会对血压造成影响,进而影响造模效果<sup>[10]</sup>。

三血管阻断法(3-VO):该方法阻断动物基底动脉和双侧颈总动脉血供,制成一种慢性脑供血不足 (chronic cerebral circulation insufficiency, CCCI) 模型。研究发现老龄大鼠 CCCI 模型所引起的行为学及神经病理学损害更接近阿尔茨海默病,而与多发血管阻塞性痴呆有所不同,此方法国内学者较少采用<sup>[11]</sup>。此外,还有学者采用三血管阻断再开放法,与单纯 3-VO 法比较,该方法优点在于缺血较为迅速,缺血效果好,再灌注血流恢复迅速,比较适用于急性全脑缺血性疾病损伤的研究。缺点是需开颅

暴露基底动脉,手术创伤大,在手术中对周围组织、神经牵拉较重,尤其是在暴露及夹闭基底动脉时,易损延髓<sup>[12]</sup>。

四血管阻断法(4-VO):1979 年, Pusinelli 最先采用此法,故又称 Pusinelli 4-VO 法。其方法为先阻断大鼠双侧椎动脉,再可逆性夹闭双侧颈总动脉,导致全脑缺血,进而导致 VD。此法可导致大鼠前脑严重缺血,海马等与大鼠智能相关部位受损严重,而脑干部分由于有脊前动脉的供血尚能维持正常的生理状态。4-VO 为目前国际公认的 VD 造模方法,它高度模拟 VD 的发病特点,缺血后生理指标稳定,病理改变较为充分、明确,无明显肢体运动障碍,但该方法手术复杂,具有一定操作难度,由于创伤较重,大鼠生存率低<sup>[13]</sup>,在非直视条件阻断双侧椎动脉导致模型制作结果难以肯定。

## 1.2 血管栓塞法

本方法主要采用从大鼠一侧颈内动脉注入纤维蛋白、血凝块、中心球、塑料微小栓子及血栓诱导剂致缺血性中风模型,在 VD 模型制作方面,主要有自体血栓注入法及舌下静脉铁粉注入法。

血栓法:血栓法是制作 VD 动物模型较为常用的方法之一。其方法<sup>[14]</sup>为将外源性栓子注入动物体内,造成多发性脑梗塞。此种方法最先由 Kudo 等人于 1982 年首次提出,即将小于 100  $\mu\text{m}$  的同种血栓栓子从大鼠颈总动脉注入,造成同侧皮质、海马和深部灰质的梗塞。其后, Kaneko 等在 Kudo 方法的基础上加以改进,从颈外动脉逆行插管至颈内动脉,然后推栓子进入颅内,造成缺血模型,克服了结扎颈总动脉的缺点。1994 年,我国学者陈俊抛等,采用自体干燥血块,研碎后经 200 微米筛孔过筛,然后将小于 200  $\mu\text{m}$  的栓子盐水混悬液从颈外动脉注入,注入量为 0.5 mL。术后经行为学检测及病理学观察证实模型制作是成功的。但此种方法操作较困难,梗塞灶大小不易控制及动物死亡率较高。梅建勋等<sup>[15]</sup>将此法加以改进:在操作时将栓子溶液量减少至 0.3 mL,且延长注入时间(不少于 30 s),再注入栓子的同时开放颈总动脉,利用颈总动脉的血流将栓子送入颅内。这样使造模后形成的多发梗塞灶更接近于临床 VD 患者病理改变,同时减少栓子溶液量可以降低模型的死亡率。

铁粉注入法:林坚等人<sup>[16]</sup>将四氧化三铁粉(铁离子直径 6  $\mu\text{m}$ ,用量 56.4 mg/kg)溶于 1.5 mL 生理盐水中,于 1 min 内沿大鼠舌下静脉注入,并将大鼠

麻醉后固定在脑立体定位仪上,常规消毒,暴露颅骨,在额部位于前凶前 2 mm 向左旁开 2 mm 处安置电极,并在其正后方固定一直径 5 mm,2000 高斯磁场的小磁铁制作 VD 动物模型。经统计学及形态学检查结果表明,本法所形成的 VD 模型可作为实验性脑缺血的动物模型。赵小贞等<sup>[17]</sup>用类似方法,所不同之处为从鼠尾静脉注射铁粉。本法操作简单,可重复性强,术中不必开颅,适用于慢性实验,但仅模拟了单一部位的缺血梗死,而且铁粉停留肺、肝中,影响生活质量及日后药物干预的观察,与大脑多发性梗塞以及与痴呆的关系还需进一步研究。

### 1.3 大脑中动脉梗死法

大脑中动脉阻塞模型是局部脑缺血动物模型,与临床上患者半球局灶性梗塞高度近似。尹军祥,赵玲等<sup>[18-19]</sup>采用大鼠麻醉后开颅暴露大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA),将蘸有 FeCl<sub>3</sub> 溶液的滤纸敷在 MCA 上,待 MCA 变黑,取下滤纸,缝合伤口。蔡晶等<sup>[20]</sup>采用用电凝器热凝固 MCA 主干,崔尧元,关云谦等<sup>[21]</sup>从颈总动脉 CCA 切口插线经颈内动脉到达 MCA,实现 MCA 阻塞导致脑缺血,制作大脑中动脉梗死模型。大脑中动脉梗死法缺血效果可靠,MCA 供血区有典型的神经细胞缺血、坏死梗塞灶,模型动物有明显的学习记忆障碍,缺血灶明确、可重复性强,但本法操作技巧性要求高,大鼠创伤大,死亡率高。

### 1.4 光化学法

杨渊等<sup>[22]</sup>研究老年大鼠局灶性脑梗死运用此法。大鼠经腹腔麻醉后,消毒并纵向切开头皮,暴露右侧颅骨,剥离颅骨表面骨膜并覆以中间带圆孔的避光纸,冷光源照射颅骨。动物体内的光敏染料引起内皮细胞过氧化,释放自由基,致内皮损伤,诱发血小板凝聚,血管内血栓形成。韩冬等<sup>[23]</sup>采取去除颅骨上层骨板及中央髓层,保留下层骨板的方法。此模型梗死部位恒定,手术过程简单,动物存活率高,短时间内可以制作较大量的模型。但该法由于微血管损害和血脑屏障开放早,与人类常见的缺血性脑卒中存在差异,且光敏物质对实验可能存在干扰。

### 1.5 VD 自发模型

1963 年,Okamoto 和 Aoki 培育了自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR),其中有一重要亚系 Stroke-Prone SHR(自发性高血压脑卒中倾向大鼠)。这个亚系中,80% 超过 100 日龄雌性大

鼠和 60% 超过 150 日龄雌性大鼠发生脑出血。SHR 大鼠在出生后前几个月时间内能够自行发展成为稳定的高血压,同时伴随出现高血压相关的包括脑组织在内的多种靶器官损伤<sup>[24]</sup>,可从脑出血后存活的大鼠中筛选 VD 模型大鼠,以供科研<sup>[25]</sup>。SHR 大鼠作为研究原发性高血压的重要动物模型,涉及不同层次的多个脑区,例如脑血管、血脑屏障、海马 CA1 区、纹状体、齿状回等,均出现多种病理改变,且随高血压程度的不断加深而加重。最终表现为认知功能损伤等行为学改变。脑血管因素与长期高血压常常合并产生 VD,共同导致认知功能缺损,以往研究多以正常大鼠为基础制作 VD 模型,反应了持续低灌注对大脑的损害,但不能模拟在长期高血压基础上大脑持续低灌注所产生的 VD,SHR 大鼠可以很好地模拟长期高血压与持续低灌注两种因素共同导致的 VD,与长期高血压后中风导致的 VD 病例有很高的相似度<sup>[26]</sup>。但 SHR 大鼠来源有限,价格较昂贵,不宜大规模的研究开展;且其与临床非高血压 VD 患者在多危险因素共同作用下的发病情况有所不同,不能完全模仿其脑损伤及功能障碍情况<sup>[27]</sup>。

### 1.6 去大脑皮层法

司楚银等<sup>[28]</sup>首次报道去大脑皮层法。大鼠麻醉后暴露软脑膜,在解剖显微镜下用棉签擦拭至软脑膜下见不到血管为止,术后动物出现明显的学习记忆功能损害。在组织病理染色中,皮质、海马等处细胞构筑明显遭到破坏,细胞数量明显减少且变形萎缩,充分模拟了 VD 的病理改变。缺点在于打开硬脑膜时损及脑脊液,同时可能损及硬脑膜窦,导致动物死亡。

## 2 模型观察指标

### 2.1 行为学指标

学习及记忆是大脑的高级神经电生理活动,VD 模型可表现为学习和记忆功能减退,学习记忆能力的常作为其重要的观察评价指标。学习侧重于对行为变化的获得,而记忆侧重于对行为变化的保持、回忆和储存。通过水迷宫法、跳台法、避暗法、电迷宫法、爬杆法、穿梭箱等行为学检测来测定 VD 模型的学习记忆能力,其中 Morris 水迷宫是检测大鼠空间学习记忆能力常用的装置<sup>[29]</sup>,通过定位航行试验和空间探索试验分别测试 VD 模型的学习和记忆能力。研究<sup>[30]</sup>表明在定位航行试验中造模后 VD

模型大鼠平均逃避潜伏期较对照组显著延长,在空间探索试验中 VD 模型寻找原平台象限的游泳轨迹呈随机紊乱分布,而正常大鼠游泳轨迹基本上集中在平台象限,VD 模型大鼠首次跨越原平台时间(逃避潜伏期)明显延长,跨越原平台频率明显少于对照组大鼠。

## 2.2 组织形态学观察

海马是脑内参与记忆贮存功能的重要部分,在学习记忆中起重要作用。在 VD 模型的研究中多以皮质及海马区的神经细胞的变化作为观察指标。模型组见锥体细胞排列紊乱,胞体肿胀,胞膜溶解,有空泡产生,出现核固缩,核裂解,胶质细胞增生形成多处结节<sup>[31]</sup>。海马 CA3 区微管相关蛋白-2 (MAP-2) 神经元树缺血再灌 1 d 后突断裂不完整,粗细不一致,再灌 7 d 和 14 d 突起表达更加紊乱,可观察到螺旋样变;再灌 30 d 突起表达依然断裂不完整;再灌 90 d 突起较平滑完整,形态学基本恢复<sup>[32]</sup>。大鼠血管性痴呆后第 1 天,侧脑室下区、室管膜等相关神经生发区有少量 5-溴脱氧尿核苷 (BrdU) 阳性神经元,阳性神经元细胞核呈棕黄色,细胞浆不着色,第 2 天,第 7 天阳性细胞数逐渐增多<sup>[33]</sup>。Nanri 等<sup>[34]</sup> 研究发现,大鼠在 2-VO 后 1~3 d 出现脑白质疏松,海马区及皮层神经元皱缩,7 d 后纹状体区出现梗塞病灶。

## 2.3 血液生化指标

研究发现模型组大鼠皮质和海马组织中乙酰胆碱 (ACh) 含量持续降低<sup>[35-36]</sup>。2-VO 后 3~7 d 微管相关蛋白-2 (MAP-2) 免疫活性下降,而胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 免疫活性增加;在 2-VO 后 30 d GFAP 的免疫活性达到高峰<sup>[37]</sup>。模型组大鼠皮质和海马肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 及白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 含量显著高于假手术组,模型组大鼠皮质和海马一氧化氮 NO 含量及一氧化氮合酶 NOS 活力显著高于假手术组,模型组大鼠皮质和海马超氧化物歧化酶 (SOD) 活性显著低于假手术组,丙二醛 (MDA) 含量显著高于假手术组<sup>[38]</sup>,研究结果显示,模型组大鼠脑缺血再灌注后脑组织内皮素 ET 水平明显高于假手术组,降钙素基因相关肽 (CGRP) 水平明显降低<sup>[39]</sup>。大鼠大脑边缘叶八肽胆囊收缩素 (CCK-8) 含量的正常组显著高于 VD 模型组<sup>[40]</sup>。在 AD 的发病过程中,血管收缩因子血栓素 A2 (TXA2) 与血管扩张因子前列腺素 (PGI2) 的相互制衡对于维持正常血液循环也起到了重要作用,能通

过对血管平滑肌的影响调节血管的内环境恒定,脑缺血时它们的代谢产物 TXB2 含量增高,同时 6-Keto-PGF1 $\alpha$  含量降低<sup>[41]</sup>。VD 模型组大鼠有明显血液流变学障碍,其全血黏度,血浆黏度,红细胞压积及血沉均明显升高<sup>[38]</sup>,大鼠海马、皮层和其它一些与学习记忆功能相关的脑区在 2-VO 后 2~5 h,局部脑血流量降低 25%~87%,葡萄糖利用率下降 66%~77%。

## 2.4 影像学指标

随着神经影像学技术的发展,临床根据脑血流、脑葡萄糖代谢、氧代谢、神经递质及其受体的活性,来评价 VD 患者活体脑组织的局部神经功能逐渐开展<sup>[42-43]</sup>。脑血流灌注成像技术能够提供客观的脑血流量指标,反映慢性脑缺血患者的脑灌注状态,目前用于评价脑血流量的方法有功能性磁共振 (fMRI) 等影像学技术。MRI 等影像学技术可同时从血管结构、脑组织功能、代谢上敏感地显示大脑低灌注损伤的范围和程度<sup>[44]</sup>。影像学检测在动物模型上近来也逐渐有学者开始采用,曾贵刚等<sup>[45]</sup> 采用 fMRI 检测大鼠局灶性脑缺血 (MCAO) 模型的梗死部位、血管阻塞、神经纤维束等情况,发现大鼠术侧颞顶叶及外侧出现明显水肿带,脑血管完全堵塞,神经纤维束稀少,部分纤维束中断、缺失;等级相关性分析显示,神经功能缺失评分与脑梗死比例具有相关性,可准确判断活体状态下大鼠脑卒中模型的损伤部位和程度,筛选出一致性较好的大鼠脑卒中模型。但采用血氧水平依赖性功能性磁共振成像 (BOLD-fMRI) 检测 VD 模型时,动物处于全麻状态下进行的被动运动,大脑皮层激活点无固定规律,与人体试验存在很大差异,提示不适用于检测大鼠全麻状态下被动运动的激活部位<sup>[46]</sup>。

综上所述,VD 是一个极其复杂的病理生理过程,模拟人类缺血性脑血管病发病过程,建立重复性好、生理指标控制严格、利于病理指标观察的标准化活体 VD 动物模型,在 VD 的研究中有着重要意义。近年对 VD 动物模型的研究取得了长足的进步,但仍存在着许多问题亟待解决。现有 VD 模型有的仅能造成缺血再灌注,学习记忆的功能减退是短暂可逆的<sup>[47]</sup>,仅能模拟单一动脉阻塞形成的局部急性脑梗塞;有的仅能模拟慢性低灌注对 VD 形成的影响;还有的需开颅手术,创伤大、动物死亡率高、不易操作。目前 VD 模型存在的问题在于:通过各种造模方法制作的动物模型,其病理生理的改变

不能充分模拟和反映临床 VD 的特征,或在造模过程中人为增加了一些非 VD 的病理生理特征(如铁粉栓塞法增加了肺、肝等内脏铁粉残留;去大脑皮层法改变了脑脊液状态)。为了使研究成果尽可能真实地反映 VD 的病理生理过程,研究者在进行 VD 的相关研究中,应根据其研究目的和当前众多 VD 造模方法的各自特点,选取合适的造模方法。此外,由于寻找新的 VD 模型造模方法较为困难,充分研究和挖掘现有各 VD 造模方法的异同和特点,指导 VD 研究采用最恰当的造模方法,也是 VD 模型造模方法研究的一个新方向。随着科学技术的发展,以及新材料、新方法的应用,VD 动物模型的制作将会取得更深层次的突破,必将对 VD 的临床及实验研究起到更大的推动作用。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Bomebroke M, Breteler NM. Epidemiology of non-AD dementias [J]. Clin Neuresic Research, 2004, 3(6): 349-361.
- [ 2 ] 赵勇,崔淑芳,汤球. 血管性痴呆动物模型研究进展[J], 上海实验动物科学, 2005, 25(1): 54-56.
- [ 3 ] 王兴华,李露斯. 两种大鼠 2VO 模型制作方法的比较[J]. 第三军医大学学报, 2004, 24(12): 1496.
- [ 4 ] 黄文革,郭芬芬,刘慰华,等. 血管性痴呆动物模型制作方法的改良[J], 中国比较医学杂志, 2011, 21(5): 49-52.
- [ 5 ] 黄新武,李华,秦大莲,等. 不同时间点结扎左右颈总动脉建立大鼠血管性痴呆模型[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(7): 2006-2007.
- [ 6 ] 唐启盛,黄启福,郭建文. 高脂血症大鼠缺血再灌注诱发行行为障碍模型的实验研究[J]. 北京中医药大学学报, 1997, 20(5): 34.
- [ 7 ] 雷燕,黄启福,王永炎. 复圣散对高脂大鼠缺血再灌注后的脑保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(12): 22.
- [ 8 ] 莫飞智,李建强. 电针与氢化麦角碱对血管性痴呆大鼠脑内乙酰胆碱酯酶的作用[J] 中国老年学杂志, 2001, 21(2): 119-121.
- [ 9 ] 王蕊,杨秦飞. 大鼠拟血管性痴呆模型的改进[J]. 中国病理生理杂志, 2000, 16(10): 914-916.
- [ 10 ] 蔡品,杜建. 血管性痴呆动物模型的制作方法及其评价[J]. 中华中医药学刊, 2002, 20(5): 617.
- [ 11 ] 高东,周中和. 血管性痴呆模型制作的问题[J]. 国外医学老年学分册, 2002, 23(2): 59.
- [ 12 ] Kameyama M. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the rat three vessel occlusion model[J]. Stroke, 1985, 16: 489.
- [ 13 ] 贾健民,贾健平. 大鼠脑反复缺血致不可逆性学习记忆障碍的研究[J]. 心理学报, 1995, 27(1): 69-71.
- [ 14 ] Takagi K, Takeo S. The model of stroke induced by Microsphere embolism in rats [J]. Nippon Yakuragaku Zasshi, 2003. 121(6): 440.
- [ 15 ] 梅建勋,张云岭,张伯礼,等. 多发梗塞性痴呆大鼠模型的改进与应用[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(2): 113-115.
- [ 16 ] 林坚,王子栋. 血管性痴呆动物模型[J]. 中国应用生理学杂志, 1998, 14(1): 89-92.
- [ 17 ] 赵小贞,陈春鹏,徐剑文,等. 两种血管性痴呆动物模型的研究[J], 中国行为医学科学杂志, 2003, 12(5): 484-486.
- [ 18 ] 赵玲,徐秋萍,唐民科. 聪圣胶囊对鼠脑缺血损伤的保护及对脑血流与能量代谢的改善作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(5): 375.
- [ 19 ] 尹祥军,田金洲,黄启福,等. MCAO 拟血管性痴呆大鼠模型的建立[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(8): 1144-1147.
- [ 20 ] 蔡品,杜建. 血管性痴呆动物模型的制作方法及其评价[J]. 中医药学刊, 2002, 20(5): 617-620.
- [ 21 ] 崔尧元,史玉泉. 大鼠局灶性脑梗塞后神经行为和记忆障碍的实验研究[J]. 中国行为医学科学, 1995, 4(3): 23.
- [ 22 ] 杨渊,郭瑞友,张苏明,等. 光化学诱导老年大鼠局灶性脑梗塞模型的研究[J]. 中国老年学杂志, 2001, 21(3): 35.
- [ 23 ] 韩冬,廖福龙,李文,等. 冷光源光化学诱导局灶性脑梗塞及血管损伤半暗带大鼠模型[J]. 中国微循环, 2001, 5(1): 71.
- [ 24 ] Mignini F, Vitaioli L, Sabbatini M, et al. The cerebral cortex of Spontaneously hypertensive rats: a quantitative microanatomical study[J]. Clin Exp Hypertens, 2004, 26(4): 287-303.
- [ 25 ] Saito H, Togashi H, Yoshioka M, et al. Animal models of vascular dementia with emphasis on stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1995. 22(1): 257.
- [ 26 ] 乔松,冯加纯,杨晶,等. 自发性高血压和持续低灌注模型大鼠记忆能力与脑组织病理学对比研究[J]. 解放军医学杂志, 2008, (33), 6: 725-729.
- [ 27 ] 王超,张志国,贾晓旭. 自发性高血压大鼠脑损伤研究概况, 中国药理学通报, 2009, 25(10): 1272-1274.
- [ 28 ] 司楚银,朱培纯,吴海燕,等. 去大脑皮层血管痴呆模型的建立及评[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(2): 45.
- [ 29 ] MORRIS R. Development of a water maze procedure for studying spatial learning in the rat [J]. Neurosci Methods, 1984, 11(1): 47-60.
- [ 30 ] 李林,夏保芦,茹立强,血管性痴呆模型大鼠学习记忆障碍的实验研究, 江汉大学学报(自然科学版), 2008, 36(4): 54-56.
- [ 31 ] 余尚贞,赵长鹰,杜娟,复聪香液对血管性痴呆模型大鼠海马神经元的影 响, 广州中医药大学学报, 2004, 21(5): 382-384.
- [ 32 ] 马志健,牛海艳,易西南等,血管性痴呆模型大鼠海马 CA3 区微管相关蛋白-2 的表达及其意义, 现代生物医学进展, 2009, 12(9): 2231-2233.
- [ 33 ] 刘旭峰,吴颖昕,双根清脑颗粒对血管性痴呆模型大鼠 BrdU 阳性细胞增殖的影响, 辽宁中医药大学学报, 2010, 1, 12(1): 40-42.
- [ 34 ] Nanri M, Watanabe H. Availability of 2VO rats as a model for chronic Cerebrovascular disease [J]. Nippon Yakuragaku zasshi, 1999, 113(2): 85-95.
- [ 35 ] 黄新武,李国春,李华等,聪灵胶囊对血管性痴呆模型大鼠脑组织乙酰胆碱酯酶的影响, 时珍国医国药, 2008, 19

- (10):234.
- [36] 蔺心敬, 李吕力, 王铁建等. 血管性痴呆大鼠模型的制备与评价, 中国比较医学杂志, 2006, 16(12):733-735.
- [37] Nanri M, Watanabe H. Availability of 2VO rats as a model for chronic Cerebrovascular disease [J]. Nippon Yakurigaku zasshi, 1999, 113(2):85-95.
- [38] 李国春, 黄新武, 张红等. 不同时点分别结扎左右颈总动脉建立的大鼠血管性痴呆模型血流变学及生化学研究, 现代预防医学, 2011, 38(4):718-720.
- [39] 杨文明, 王时光, 鲍远程等. 智脑胶囊对血管性痴呆模型大鼠行为学及脑组织 NO、ET、CGRP 含量的影响, 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(1):29-32.
- [40] 牛文民, 刘智斌, 杨晓航. 针药合用刺激嗅觉系统对血管性痴呆模型大鼠学习记忆及大脑边缘叶 CCK-8 含量的影响, 山东中医药大学学报, 2009, 33(5):425-427.
- [41] 张吉仲, 彭成, 谢晓芳. 益智五海胶囊对大鼠血管性痴呆模型中 ET、CGRP、TXB<sub>2</sub>、6-Keto-PGF<sub>1</sub>α 的影响, 华西药理学杂志, 2010, 25(2):242-244.
- [42] 吕翠. 慢性脑供血不足 (CCCI) 的脑血流灌注成像研究进展 [J]. 医学影像学杂志, 2011, 21(7):1083-1085.
- [43] Zaro-Weber O, M oeller-Hartmann W, Heiss WD, et al. MRI perfusion maps in acute stroke validated with Water positron emission tomography [J]. Stork, 2010, 41:443-449.
- [44] 娄昕, 蔡幼铨, 马林, 等. 动脉自旋标记法磁共振成像在颈动脉狭窄性脑缺血疾病中的初步应用 [J]. 中国医学影像学杂志, 2007, 15:88-91.
- [45] 曾贵刚, 李峻, 张申, 等. fMRI 结合神经症状评分评价运动疗法对大鼠局灶性脑缺血模型的疗效. 实验动物与比较医学杂志, 2011, 31(4):236-241.
- [46] 曾贵刚, 张申, 陈国强, 等. 以功能磁共振成像为主评价大鼠局灶性脑缺血模型的研究. 实验动物与比较医学杂志, 2011, 31(3):153-159.
- [47] Shuaib A, Ijaz MS, Miyashita H, et al. GABA and glutamate level in the substantianigra reticular following repetitive cerebral ischemia in gerbils [J]. Exp Neurol, 1997, 147(2):311.

[修回日期]2011-12-13

## (上接第 49 页)

- [29] Crack PJ, Taylor JM, Flentjar NJ, et al. Increased infarct size and exacerbated apoptosis in the glutathione peroxidase-1 (Gpx-1) knockout mouse brain in response to ischemia/reperfusion injury [J]. Journal of neurochemistry, 2001, 78:1389-1399.
- [30] Sheldon RA, Christen S, Ferriero DM. Genetic and pharmacologic manipulation of oxidative stress after neonatal hypoxia-ischemia [J]. International journal of developmental neuroscience; the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience, 2008, 26:87-92.
- [31] Jackman KA, Miller AA, De Silva TM, et al. Reduction of cerebral infarct volume by apocynin requires pretreatment and is absent in Nox2-deficient mice [J]. British journal of pharmacology, 2009, 15:680-688.
- [32] Kahles T, Luedike P, Endres M, et al. NADPH oxidase plays a central role in blood-brain barrier damage in experimental stroke [J]. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2007, 38:3000-3006.
- [33] Chen H, Song YS, Chan PH. Inhibition of NADPH oxidase is neuroprotective after ischemia reperfusion [J]. Journal of cerebral blood flow and metabolism; official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2009, 29:1262-1272.
- [34] Chen H, Kim GS, Okami N, et al. NADPH oxidase is involved in post-ischemic brain inflammation [J]. Neurobiology of disease, 2011, 42:341-348.
- [35] Kleinschnitz C, Grund H, Wingler K, et al. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration [J]. PLOS biology, 2010, 8:e1000479.

[修回日期]2011-12-07