

宋元毓,陈英华,李俊峰,等. 血管性痴呆动物模型的研究概述 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(12): 75-85.

Song YY, Chen YH, Li JF, et al. A review of animal models of vascular dementia [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(12): 75-85.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.12.012

血管性痴呆动物模型的研究概述

宋元毓¹, 陈英华^{2*}, 李俊峰², 孙 玮¹

(1.黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150006; 2.黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150006)

【摘要】 血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 以脑血管病变为基础, 即脑实质有出血性或缺血性病变, 其中以缺血性较为多见。由于其导致的认知能力和记忆力的渐进性下降及日益上升的发病率已成为影响人们健康和生活质量的一个主要问题。因此, 越来越多的学者开始着手研究 VD 的发病机制和防治措施。建立合适的动物模型以用于研究治疗 VD 各种方式的作用机制及其疗效评价, 也成为本领域的研究重点。在常规建模方法, 双侧血管阻断法 (bilateral occlusion of the common carotid arteries, 2VO) 和四血管阻断法 (four-vessel occlusion, 4VO) 的基础上, 研究人员研发了其他改良方法, 以期使 VD 模型更稳定、更贴近 VD 的临床表现。本文在列举现阶段研发的改良方法及其具体操作方法的基础上, 介绍这些模型的优缺点和相关的细胞和分子机制。

【关键词】 血管性痴呆; 动物模型; 研究概述

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 12-0075-11

A review of animal models of vascular dementia

SONG Yuanyu¹, CHEN Yinghua^{2*}, LI Junfeng², SUN Wei¹

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150006, China.

2. the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150006)

【Abstract】 Vascular dementia (VD) is caused by cerebrovascular diseases, either hemorrhage or ischemic damage in the brain, with ischemia being the most common. In recent years, increasing efforts have been made to study the etiology, pathogenesis, and prevention of VD. The establishment of appropriate animal models to study the mechanism of VD and explore the efficacy of VD treatments has become an important issue in this research field. On the basis of conventional method, such as bilateral occlusion of common carotid arteries (2VO) and four-vessel occlusion, researchers have modified these method to improve stability with better reflection of the clinical manifestations of VD. This review summarizes these modified method and discusses possible cellular and molecular mechanisms and their advantages and disadvantages.

【Keywords】 vascular dementia; animal model; research review

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是一种由脑血管疾病引起的智力和认知障碍临床综合征^[1]。多发生在 60 岁以后, 患者往往有中风病史, 病程渐

进且多变, 表现为达到痴呆标准的明显认知障碍, 有局灶性神经系统疾病的症状和体征^[2]。VD 的研究表明, 它是仅次于阿尔茨海默病的第二常见的痴

【基金项目】 国家自然科学基金 (82074530); 黑龙江省自然科学基金 (ZD2021H007)。

【作者简介】 宋元毓 (2000—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 针刺治疗神经系统疾病。E-mail: 370123368@qq.com

【通信作者】 陈英华 (1964—), 女, 博士生导师, 主任医师, 教授, 研究方向: 针刺治疗脑血管病的临床和基础研究。

E-mail: chyh9000@163.com

呆原因^[3]。发病率随着年龄的增长而增加,VD 的风险每 3~5 年增加 1 倍。高血压病、高胆固醇、糖尿病都会增加 20% 至 40% 的痴呆风险^[4]。随着人口老龄化,VD 发病率逐年上升,是老年人精神健康障碍的主要原因之一,并逐渐成为老年人健康的最重要威胁之一^[5]。

1 造模方法

理想的动物模型应该模拟疾病的病理改变,尽可能接近 VD 患者的临床表现。目前,血管阻断法是 VD 大鼠模型制备最常用的方法。即采用夹闭或结扎动物颈动脉的方法,减少脑供血,造成脑组织慢性缺血缺氧损伤^[6]。其中,最常见的是双侧血管阻断法(bilateral occlusion of the common carotid arteries, 2VO)和四血管阻断法(four-vessel occlusion, 4VO)。除此之外,近年来研究人员发现多种改良的血管阻断法,具有明显的优势。大多数现有模型的共同点是均能模拟出认知能力的降低。

1.1 双侧血管阻断法(2VO)

2VO 是目前应用最广泛,建立最成熟的实验模型之一^[7]。2VO 的优势在于手术结扎大鼠的双侧颈总动脉会产生慢性、整体低灌注状态。慢性低灌注引起的脑能量障碍^[8]和氧化应激被认为是痴呆发病的主要危险因素^[9]。研究表明,与 4VO 相比,2VO 大鼠认知变化主要由白质病理改变引起的,海马体积变小最为明显。血管源性脑白质高信号与认知功能障碍风险增加相关,是痴呆的神经影像学指标之一^[10]。

Nanri 等^[11]最开始建立了 2VO 造模法。其具体方法为:大鼠颈前部除毛处理后,颈正中切口暴露出颈动脉。为了不损伤迷走神经,剥离颈总动脉将双侧颈总动脉双重结扎。2VO 模型在缺血初期会产生脑循环障碍,接着产生的糖代谢低下会引起脑实质的障碍,表现为脑区低灌注。造模 1 周后大脑皮层、海马和白质的脑血流量虽然呈下降状态,但逐渐恢复。优点:(1)2VO 大鼠白质神经纤维受损明显,脑区多发性梗死但无运动障碍等症状,很好模拟了 VD 患者的临床表现,适合慢性脑缺血再灌注损伤的研究;(2)操作简便,诱导方式简单;(3)花费较少,费用仅与缝合相关。缺点:(1)造模大鼠的组织学脑损伤程度差异较大,不适合定量参照;(2)2VO 后动物死亡率也存在差异,与性别,年龄和手术技术均有相关性;(3)2VO 术后动物因视觉系

统损伤而导致视觉障碍,无法认定 2VO 术后动物的认知障碍仅与海马体神经元缺血相关。

1.1.1 改良 2VO—血管阻断法(2VO)+硝普钠降压法

硝普钠是一种强效的血管扩张剂,对于阻力血管和容量血管,具有直接松弛的作用,导致外周阻力下降,从而使血压下降。王蕊等^[12]在动物麻醉的前提下进行手术,颈正中切口,分离双侧颈总动脉,模型组在夹闭双侧颈总动脉之前,腹腔注射硝普钠(北京制药工业研究所实验药厂;2.5 mg/kg,用无菌蒸馏水溶解),随即用无创动脉夹夹闭双侧颈总动脉 10 min,后再通 10 min,再夹闭 10 min,再通后缝合伤口。

跳台和水迷宫试验发现,大鼠在术后 7 d 显示出明显的学习和记忆障碍,在空间定向和识别方面的障碍更为严重。形态学观察显示,海马 CA1 区的锥体细胞有明显的变性、死亡甚至丧失,而 CA3 区的神经元没有发现异常。结合汪瑶等^[13]发现硝普钠对全脑缺血引起的海马神经元的死亡有重要的保护作用。这说明注射硝普钠可在保护神经元的条件下复现 VD 模型。该实验研究结果还表明,在夹闭双侧颈总动脉之前腹腔注射硝普钠有以下五种优势:(1)可通过控制硝普钠的剂量达到控制降压时间的目的;(2)硝普钠降压可以克服放开血管开放血流后由于机体的代偿反应引起的血压回升;(3)动物没有明显的运动系统损伤表现,存活率较高,可重复性和稳定性较好;(4)手术操作简单,对动物创伤较小,易于恢复;(5)以学习记忆能力低下为主要特点,与临床“血管性痴呆”的发病过程相似。但同时也要注意:(1)本模型是通过腹腔注射硝普钠降压的,剂量的准确性和注射的可靠性十分重要;(2)硝普钠的降压原理是直接扩张外周血管,而环境温度对外周血管的舒缩状态影响很大。因此环境温度变化较大时,应适当调整药物的剂量。

窦金金等^[14]在硝普钠降压的基础上进行改进,延长双侧颈动脉夹闭时间并增加夹闭次数:颈正中切口,分离颈总动脉,模型组在夹闭双侧颈总动脉之前,腹腔注射硝普钠(北京双鹤制药厂,2.5 mg/kg),随即用无创动脉夹夹闭双侧颈总动脉 20 min,后再通 10 min,再夹闭 20 min,再通 10 min,再夹闭 20 min,再通后用缝合切口。实验发现只要硝普钠注射适量,适当延长双侧颈总动脉夹闭的时间和增加夹闭次数并不严重影响大鼠的存活率。术后通

过对 Morris 水迷宫检测,模型组大鼠逃避潜伏期明显延长,在规定时间内穿越平台的次数明显减少,空间记忆明显受损,成功建造了大鼠痴呆模型。

顾静等^[15]在硝普钠降压的基础上增加夹闭次数并结扎一侧颈总动脉:采用颈正中切口,分离双侧颈总动脉,模型组及药物治疗组在夹闭双侧颈总动脉之前,腹腔注射硝普钠(2.0 mg/kg),之后用无创动脉夹闭合双侧颈总动脉 10 min,后再通 10 min,总共进行了 3 次间歇性血流阻断和双侧颈总动脉结扎。最后结扎一侧颈总动脉,缝合切口。该实验对硝普钠注射量、环境温度要求等问题进行改良。通过预实验测定硝普钠注射量与大鼠死亡率的相关性,得出最合适的硝普钠注射量为 2.0 mg/kg。同时确定手术时室温控制在 28℃,术后 24 h 内控制在 25℃时大鼠状态稳定,死亡率下降。在这个实验中,操作者直接永久结扎左侧颈总动脉,切断了大约 1/3 的脑供血,导致慢性脑灌注不足,与 VD 的发病机理更为相似。有效防止了“反复再灌注阻断引起的短暂性脑缺血方法引起的造模效果不佳”的问题。

1.1.2 改良 2VO—间隔一定时间分两次结扎双侧颈总动脉

传统 2VO 法对双侧颈总动脉进行同时结扎,这会导致脑部血流量突然减少,术后大鼠死亡率增高。改良方法采用间隔一定时间分两次结扎双侧颈总动脉的方法,可以诱导较温和的脑缺血状态,防止大鼠脑部急性缺血缺氧,降低大鼠死亡率。

郑敏等^[16]采取间隔 3 d 分两次结扎双侧颈总动脉的改良方法,张浩浩等^[17]采取间隔 5 d,分两次永久结扎双侧颈总动脉的改良方法。实验结果证明,改良模型组动物存活率明显高于传统模型组。然而,由于许多不确定因素,如手术中的意外麻醉、出血、感染、免疫力下降等,分次结扎法导致大鼠的术后死亡率较高。

1.1.3 改良 2VO—永久性结扎

谭洁等^[18]采用小切口双重颈总动脉永久性结扎的手术方法,在斜方肌与气管夹角处剥离迷走神经后分离出,在近心端与远心端处分别以 4 号丝线进行双重结扎并剪断颈总动脉。术毕,再将颈正中线另一侧旁开 0.5 cm 处切开,进行重复操作。该实验模型有效避免了分次结扎法中多次麻醉所导致的免疫力降低和术后感染,降低了动物的死亡率。同时,这些动物表现出明显的学习和记忆障碍,使它们成为 VD 的一个改进模型。

Ohta 等^[19]将永久性结扎血管改为颈内动脉。通过颈腹切口将双侧颈动脉与颈交感神经和迷走神经分离,结扎颈内动脉,位置高于翼腭动脉的起始点。对照组进行双侧颈总动脉双重结扎。颈总动脉不仅向大脑供血,还通过翼腭动脉向视神经供血。结扎双侧颈总动脉会阻碍血液流向视神经和大脑,视觉系统的损伤使大鼠表现出明显的学习障碍。颈内动脉结扎导致的学习障碍被认为是由基于慢性脑灌注不足的能量代谢缺陷引起的,而不是由大脑的器质性损伤或视觉系统功能障碍引起的。应该注意的是,该情形下的脑血流的减少没有诱发任何神经元坏死,亦即行为认知的改变不是神经元死亡导致的。在颈总动脉短暂夹闭的大鼠中也有类似的发现。优点:(1)颈总动脉结扎大鼠表现出视神经收缩和昼夜活动节律与光/暗周期不同步,而这些参数在颈内动脉结扎大鼠中未受影响,这表明永久性结扎颈内动脉不会损害视觉功能;(2)颈总动脉结扎后脑内观察到的主要病理变化是脑白质疏松和胶质增生以及海马 CA1 区神经元丢失^[20]。与其他造模方法对比,颈内动脉结扎的大鼠没有明显的脑组织梗死。缺点:短期内,颈内动脉结扎大鼠的学习障碍程度低于颈总动脉结扎大鼠。值得注意的是,虽然其在短期内效果不明显,但在工作记忆任务中可造成持久的学习障碍。

1.2 四血管阻断法(4VO)

Pulsinelli 等^[21]通过第一颈椎翼孔电灼大鼠双侧椎动脉,并在双侧椎动脉周围放置松放可调节的卡环。24 h 后,对清醒大鼠进行收紧颈动脉卡环而产生 4 支血管(双侧椎动脉和双侧颈总动脉)闭塞。该方法模拟了急性脑缺血动物模型。研究表明,4VO 后大鼠空间学习记忆能力明显下降,可能与 CA1 区锥体神经元丢失有关。

该模型的优点是采用可调节的卡环方便控制动脉闭塞的时间,间接控制脑损伤程度,甚至可以通过控制时间变量使动物表现出不同的病理变化。该模型的缺点是:成功率不确定。因为椎动脉存在于第一颈椎翼孔下,电凝是盲法进行的,所以很难确定椎动脉是否完全电凝甚或过度电凝。完全电凝椎动脉是 4VO 模型成功的关键;不当或过度电凝可分别导致椎动脉破裂或脊髓损伤,从而影响实验数据。

虽然 4VO 过往因其高死亡率极少被应用,但是一些新研究证明:相较于 2VO,4VO 成功率较高,是

模拟血管性痴呆的可靠动物模型。王萍等^[22]用 2VO 和 4VO 建立血管性痴呆模型,观察和比较两种方法在大鼠生存和空间学习能力方面的差异。他们发现 2VO 的死亡率低于 4VO,但动物反应能力和记忆能力明显低于 4VO,即 2VO 成功率低于 4VO。Jaspers 等^[23]在随机对照实验中发现 4VO 大鼠海马 CA1 区出现神经元坏死,而 2VO 大鼠未出现。Ganesana 等^[24]发现 4VO 是最严重的缺血性中风模型,4VO 闭塞在组织学上的损伤程度最为明显和严重,而大脑中动脉闭塞是一种较温和的中风模型,损伤程度较轻。

1.2.1 改良 4VO—改良椎动脉的结扎方法

由于常规 4VO 在椎动脉处理方面存在缺陷,改良方法主要致力于改良椎动脉的结扎方法。Lu 等^[25]采用“可视化电凝结扎椎动脉+夹闭颈总动脉”的改良方法。通过背侧切口在第一和第二横突之间电灼椎动脉。24 h 后,用微血管夹暂时性夹闭双侧颈总动脉。四支血管闭塞 10、20 或 30 min 后取出血管夹。优点:常规 4VO 采取非可视化电凝法对双侧椎动脉进行结扎。非可视化电凝法易导致手术中椎动脉不完全闭塞,从而影响创建成功的模型。该改良方法规避了这一缺陷。缺点:建立这种模型需要熟悉操作显微外科设备的人员参与。

Sun 等^[26]报告了“改良结扎椎动脉+夹闭颈总动脉”的改良方法。分离椎动脉,用 5-0 手术尼龙线永久结扎双侧椎动脉(不使用电凝)。24 h 后,用血管夹一过性夹取双侧颈总动脉 20 min 诱发全脑缺血。优点:(1)可视化缝合椎动脉,规避了因椎动脉结扎失误而导致的各种异常情况的发生;(2)通过明暗盒行为测试,并分析视觉功能和视网膜结构得出结论:改良的 4VO 诱导了严重的海马损伤,但没有导致明显的视觉感知变化。改良法所导致的认知障碍是海马损伤的结果,与视觉损伤无关,有效提高了实验数据可信度。

1.2.2 改良 4VO—改良操作血管

Pereira 等^[27]将传统的操作血管(双侧椎动脉+颈总动脉)改为双侧椎动脉+双侧颈内动脉。要点是分 3 阶段进行四支血管永久性闭塞。双侧椎动脉几乎同时闭塞(2VO 期),随后逐步闭塞第一个颈内动脉(3VO 期)和另外一侧的颈内动脉(4VO 期)。从一个闭塞阶段到下一个闭塞阶段的时间间隔为 7、5、4 或 3 d。最终确定使用中老年大鼠,间隔 4 d 分 3 阶段进行四支血管永久闭塞是最优选择,实验

效果最好。优点:实验评估表明永久性闭塞 4VO/(颈内动脉)保留了视网膜的完整性,不会影响视功能。缺点:(1)四血管完全闭塞会导致大鼠机体供血严重不足,使大鼠死亡率大大增加。(2)实验动物选择有要求,最好选择中年或老年大鼠。老龄大鼠比年轻大鼠更容易出现海马损伤,神经退行性改变和认知功能障碍。

1.2.3 改良 4VO—增加间隔时间

Plaschke 等^[28]采用双侧颈总动脉和椎动脉交叉阻断的方法,进行阶梯式永久血管阻断。先通过结扎一侧颈总动脉,电凝对侧椎动脉进行两血管闭塞,1 周后进行另外两支血管闭塞。

急性脑缺血模型中,脑循环障碍与形态和代谢异常具有相关性^[29]。即表现出能量代谢明显异常;脑组织能量负荷大幅下降;脑循环障碍明显加重。此改良方法尝试通过逐步减少脑供血建立一种脑灌注和能量代谢慢性恶化的动物模型,从而更准确地模拟慢性脑缺血。该模型的特点是,在两支血管闭塞 1 周后和四支血管闭塞 2 周后,血流动力学和呼吸参数没有显著变化。优点是死亡率较低。

1.3 三血管阻断法(3VO)

de la Torre 等^[30]创建了一种通过闭塞锁骨下动脉阻断椎动脉血流的新方法。具体过程如下:大鼠经麻醉、插管、戴上呼吸器后开胸暴露左锁骨下动脉并结扎。暴露双侧颈总动脉在分叉下方,进行结扎。只有右侧锁骨下动脉(和椎支)保持开放,为大脑供血。遗憾的是在该实验中大鼠未表现出脑组织梗死,取而代之的是强烈的星形细胞增殖和 CA1 锥体神经元的选择性损伤,但无法证明该模型可以准确模拟 VD。

Horecký 等^[31]通过改变血管闭塞位置进行 3VO 改良方法,采用颈前正中切口依次进行如下操作:(1)阻断头臂干以消除通过右侧椎动脉和右侧颈总动脉的血流;(2)闭塞左侧颈总动脉;(3)缝合皮肤。

最初的 Dela 三血管闭塞啮齿类动物模型的特点是胸腔内阻塞左锁骨下动脉,以消除通过左侧椎动脉的血流。然而,这样的外科手术较为耗时(45 min),且对动物进行过多操作(气管插管,人工通气,开胸手术)导致大鼠死亡率较高。Horecký 团队开发了这种新型、微创、经胸腔入路闭塞头臂干的手术方式,以消除流经右侧椎动脉和平行右侧颈总动脉的血流。

实验数据表明,该模型手术时间从 45 min 减少

到 7 min, 围手术期生存率从 95% 提高到 100%。此外, 该模型对肌酸激酶系统的氧化修饰(酶的死活)和神经元细胞的氧化磷酸化非常敏感, 从而导致认知障碍, 是较为成功的 VD 模型。

1.4 大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO)

为了建立一种简单和相对无创的可逆性局部脑缺血小动物模型, Longa 等^[32]在大鼠颈部正中切口, 暴露左侧颈总动脉、左侧颈外动脉和颈内动脉。通过颈内动脉引入缝合线阻断左侧大脑中动脉, 直至导管尖端到达大脑中动脉(18~22 mm)起始处, 局灶性脑缺血状态开始。夹闭 120 min 后拔出缝合线实现再灌注, 恢复大脑中动脉供血, 结扎双侧椎动脉。整个手术过程中大鼠直肠温度维持在 37℃。缺点: 该实验没有进行大鼠认知功能检测, 无法确定该造模大鼠是否可以模拟血管性痴呆。但是, 2020 年, Zheng 等^[33]对大脑中动脉闭塞大鼠模型进行水迷宫测试发现实验组和对照组存在统计学差异, 模型大鼠存在血脑屏障损伤及认知功能障碍。据不完全统计, 在众多造模方法中大脑中动脉闭塞成功率最高^[34]。

1.5 小鼠双侧颈总动脉狭窄 (bilateral common carotid artery stenosis, BCAS)

Shibata 等^[35]在 2004 年研创了双侧颈总动脉狭窄模型。他们首次提出用小鼠代替大鼠做实验对象, 并在试验中发现对大鼠进行双侧颈总动脉闭塞, 其存活率在可接受范围内。但对小鼠进行直接闭塞, 死亡率极高。所以, 通过在小鼠双侧颈总动脉周围放置部分闭塞的外部微线圈, 建立双侧颈总动脉狭窄小鼠模型。以改变微线圈型号的方式改变颈总动脉的闭塞程度。实验过程: 通过颈正中切口, 暴露双侧颈总动脉, 在右侧颈总动脉远端和近端周围放置两根缝合线。然后, 用这些缝合线轻轻地提起动脉, 并将其置于微线圈环之间。微线圈绕着颈总动脉旋转。30 min 后, 将另一个相同大小的微线圈缠绕在左侧颈总动脉周围。小鼠特异性地表现出可归因于额叶-皮层下回路损伤的工作记忆缺陷, 而不伴有明显的灰质变化, 表明与皮层下缺血性 VD 相似。优点: 改进了传统 2VO 方法, 因脑血流量不足、眼动脉血流量不足、视觉通路损伤等, 导致无法确认实验动物表现出来的认知障碍是因为海马体损伤还是视觉功能损伤。组织学检查发现, 小鼠模型没有显示出对灰质结构的损伤, 保留

了视觉通路。原因可能是与大鼠模型相比, 小鼠的双侧颈总动脉狭窄诱导了较轻微的脑血流减少, 但维持了颈总动脉及其分支(如眼动脉)内的残余血流。微线圈型号确认为 0.18 mm, 其重复性较高。缺点: (1) 建模后小鼠 3 个月之内只有认知障碍而无运动功能障碍, 需制备长期模型进一步检验; (2) 需要在双侧颈总动脉上适当放置微线圈, 以防止动脉损伤; (3) 小鼠双侧颈总动脉狭窄只导致脑白质稀疏, 不引起灰质梗死, 且没有任何明显的大脑皮层或海马变化。脑血流的下降相对突然。与人类血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的正常模式不符。

Nishio 等^[36]致力于研究双侧颈总动脉狭窄小鼠模型的长期影响, 得出如下结论: 在目前的较长期的双侧颈总动脉狭窄模型中, 8 个月不仅记录到白质变化, 而且记录到海马变化(萎缩和细胞死亡)^[37]。长期的双侧颈总动脉狭窄模型复制了海马神经元丢失的晚期皮层下缺血性 VD。

1.6 小鼠不对称颈总动脉闭塞—右侧颈总动脉闭塞 (right unilateral common carotid artery occlusion, rUCCAO)

2008 年 Yoshizaki 等^[38]建立了一种新的 VD 伴缺血性白质损伤的小鼠模型。颈部正中切口, 分离右侧颈总动脉用 6-0 丝线双结扎。研究表明: (1) 手术后小鼠患侧大脑皮质^[39]、纹状体、海马体平均脑血流量显著降低; (2) 白质损伤与脑血流的慢性下降密切相关^[40]。白质损伤顺序: 胼胝体>纹状体>海马体。总之, 在右侧颈总动脉闭塞手术小鼠纹状体和海马体白质损伤不明显。若想诱导纹状体明显的白质损伤, 可能需要更严重的慢性脑缺血降低甚至双侧大脑半球脑血流量的降低; (3) 在认知障碍中, 右侧颈总动脉闭塞诱导的慢性脑缺血选择性地损害非空间工作记忆。该方法的优点是手术死亡率较低。

1.7 小鼠不对称颈总动脉狭窄 (asymmetric common carotid artery surgery, ACAS)

2015 年, Hattori 等^[41]报告了一种新型的脑梗死动物模型, 通过在 C57BL/6J 小鼠的双侧颈总动脉植入不同的装置, 可以产生脑梗死损伤和认知障碍。

在右侧颈总动脉植入类动脉收缩器可导致血管逐渐闭塞超过 28 d, 而在左侧颈总动脉植入微线圈可导致约 50% 的动脉狭窄。在该模型中观察到

脑血流逐渐减少,并诱导白质梗死、稀疏和胶质细胞增生,在最初表现出运动障碍(步态障碍和肌肉无力),然后出现执行功能障碍即模仿人类慢性脑灌注不足的神经临床状况(如颈动脉狭窄,房颤,心力衰竭)。优点:(1)该模型代表了一种新的动物模型,它准确地复制了主要的白质梗死伴运动缺陷和痴呆,与皮层下血管性认知障碍表现一致;(2)不对称颈总动脉狭窄模型的大脑半球之间的缺血深度不同,可以从右到左比较某些药物对缺血的疗效,有利于分析皮层下血管性认知障碍的病理生理,寻找针对皮层下血管性认知障碍的药物。

Mansour 等^[42]通过进行单侧颈总动脉闭塞和对侧颈总动脉狭窄(modified common carotid artery occlusion, mCCAO)改良 ACAS 在大鼠颈腹侧部正中切口后,将两侧颈总动脉从颈动脉鞘中剥离并暴露出来。左侧颈总动脉用 6-0 丝线永久闭塞,右侧颈总动脉用 6-0 丝线轻轻扎紧,将 6-0 丝线绑在动脉周围和钝性 29 号针,然后迅速收回。在本研究中,这种钝针技术保留了部分血流,通过使用不同的量规方便不同程度的动脉狭窄。

该模型成功不仅模拟了慢性脑灌注不足,而且用钝性针替代了微线圈,既保留了微线圈的优点,即使用不同粗细的钝性针可以进行不同程度的动脉狭窄处理,同时也改进了微线圈缺点,即降低了血管内皮细胞的损伤程度,动物死亡率降低。

1.8 其他类型痴呆的造模方法

1.8.1 多发梗死性痴呆模型

Kaneko 等^[43]建立了大鼠血栓栓塞症的可复制模型,具体操作如下:手术前 36 h,从一只雄性 Wistar 大鼠的股动脉中获取 10 mL 血液,并将其储存在 37℃ 培养箱中以形成凝块。用千分尺测量,血块碎裂平均大小为 100~200 μm 。36 h 后,麻醉大鼠并暴露其右侧颈总动脉和颈外动脉的分叉,夹闭颈外动脉。60 只大鼠通过在 1~2 min 内向颈内动脉注射 0.3 mL 用生理盐水稀释的 3% 凝块悬浮液来诱导栓塞损伤。

1.8.2 高血压-高血脂复合血管性痴呆模型

邵瑛等^[44]采用“双肾一夹”法即阻断左肾动脉模拟高血压模型,用高脂饲料喂养大鼠,通过血压测量和血脂分析,筛选出高血压-高血脂(双高)模型大鼠,在此基础上采用 2VO 法夹闭双侧颈动脉,建立高血压-高血脂复合血管性痴呆(HH-VD)模型。

1.9 各造模方法的操作、特点及优缺点

目前,脑缺血动物实验对象大多为大鼠。针对

血管性痴呆,2VO 和 4VO 是目前最常用的造模方法,两者各有优势。当前主流观点认为:2VO 存活率更高;4VO 成功率更高。改良造模方法大多从两个方面进行改良:(1)提高存活率;(2)提高成功率。

与 4VO 相比,2VO 大鼠认知变化主要由白质病理改变引起;2VO 可使大鼠维持慢性低灌注状态,降低死亡率。改良 2VO 方法:(1)提高存活率:间隔一定时间分两次结扎双侧颈总动脉;诱导较温和的脑缺血状态,有效避免大鼠因急性脑缺血而死亡。(2)提高成功率:① 硝普钠降压:避免机体代偿反应引起的血压回升;避免反复再灌注使大鼠自愈,恢复其正常生理功能。② 永久性结扎双侧颈内动脉:不会损害视觉功能,确保大鼠认知功能障碍与视觉损伤无关(表 1)。

与 2VO 相比,4VO 可以通过控制动脉闭塞的时间使大鼠表现出不同的病理变化,其适用范围更加广泛。改良 4VO 方法:(1)提高存活率:增加两次结扎的间隔时间;通过逐步减少脑供血模拟慢性脑缺血,有效控制了脑组织急性缺血缺氧所导致的高死亡率。(2)提高成功率:① 改良椎动脉结扎方法:精细操作可以降低实验失败率;② 将常规操作血管(双侧椎动脉+颈总动脉)改为双侧椎动脉+双侧颈内动脉;排除视觉损伤干扰实验结果(表 2)。

一些其他改良方法,虽然没有明确优点,但是为 VD 造模提供了新的想法(表 3)。

与大鼠相比,小鼠因其体积较小,手术操作难度较大,一般不作为造模首选。但是以小鼠为实验对象的造模方法可以模拟大鼠模型无法复制的 VD 特征。此外,实验用大鼠大多使用转基因动物的分子技术,技术可及性的有限会阻碍遗传学研究。

小鼠双侧颈总动脉狭窄可以诱导胼胝体白质疏松,小鼠不对称颈总动脉狭窄小鼠模型可以诱导白质梗死,改变了过往模型只表现出大脑皮层的灰质梗死和白质疏松的病理变化(表 4)。

建立合适的动物模型,对于研究 VD 的病理基础及各种治疗方式的作用机制和疗效至关重要。由于 VD 病因复杂,迄今为止并没有出现可完整精确复制 VD 病理状态的模型。针对出血性 VD,自体血注射脑出血模型是应用最多的脑出血动物模型之一。Kemper 等^[45]和 Moore 等^[46]分别在 1999 年和 2002 年建立了猴的高血压模型;Hainsworth 等^[47]在 2008 年建立了易卒中的自发性高血压大鼠模型,模拟出血性认知功能下降。其缺点是难以控制出

表 1 以大鼠为研究对象的造模方法 (2VO)
Table 1 Modeling method using rat as research object (2VO)

类型 Type	操作 Operation	特点 Characteristic
两血管阻断法 2VO	对大鼠的双侧颈总动脉进行同时结扎闭塞 Simultaneous ligation and occlusion of bilateral common carotid arteries were performed	是目前最常用的 VD 造模方法之一 It is one of the most commonly used VD molding methods
改良两血管阻断法: 两血管阻断法+ 硝普钠降 压法 Modified 2VO: 2VO + sodium nitroprusside antihypertensive	延长双侧颈动脉夹闭时间并增加夹闭次数 Lengthen bilateral carotid artery occlusion time and increase the number of occlusions	检测发现适当延长双侧颈总动脉夹闭的时间并增加夹闭次数没有严重影响大鼠的成活率 It was found that extending the time of bilateral CCA clamping and increasing the number of clamping did not seriously affect the survival rate of rats
改良两血管阻断法: 间隔一定时间分 2 次结扎 双侧颈总动脉 Modified 2VO: Bilateral CCA was ligated twice at a certain interval	增加夹闭次数并结扎一侧颈总动脉 Number of clamps was increased and unilateral CCA was ligated	更接近 VD 发病机制,避免反复再灌注导致大鼠恢复正常 It is closer to the pathogenesis of VD and avoids repeated reperfusion leading to normal rats
	间隔 5 d 分 2 次结扎双侧颈总动脉 Bilateral CCA was ligated twice in 5 days interval	因急性脑缺血而死亡的大鼠数量减少,但因手术中出血感染而术后死亡的大鼠数量增多 Fewer rats died from acute cerebral ischemia, but the number of rats dying after operation due to bleeding infection increased
	间隔 3 d 天分 2 次结扎双侧颈总动脉 Bilateral CCA was ligated twice in 3 days interval	
改良两血管阻断法: 永久性结扎 Modified 2VO: Permanent ligation	小切口双重永久性结扎 Double permanent ligation with small incision	有效避免多次结扎导致死亡率升高,较理想 It effectively avoided the increase of mortality caused by multiple ligation, which was ideal
	永久性结扎双侧颈内动脉 Permanent ligation of bilateral internal carotid arteries	会损伤工作记忆,但不会对脑组织和视觉系统造成病理损伤。短期内学习障碍不明显,(短期实验不适用)但适用于长期实验 It impairs working memory, but does not cause pathological damage to brain tissue or the visual system. Short term learning disabilities are not obvious, (short term experiments are not applic-able)but it's good for long-term experiments

表 2 以大鼠为研究对象的造模方法 (4VO)
Table 2 Modeling method using rat as research object (4VO)

类型 Type	操作 Operation	特点 Characteristic
四血管阻断法 4VO	盲法电凝椎动脉并在双侧颈总动脉安装可逆性卡环 Blind electrocoagulation of vertebral artery and reversible clamps were installed in bilateral CCA	可逆性卡环可间接控制脑损伤,得到动物的不同病理表现;虽然其死亡率高(电凝椎动脉是关键但实验中用盲法操作),但成功率高于 2VO,是目前最常用的 VD 造模方法之一 Reversible clasp can indirectly control the degree of brain injury and obtain different pathological manifestations of animals Although the mortality rate was higher (electro-coagulation of the vertebral artery was key but the experiment was done blind), the success rate was higher than that of 2VO, it is one of the most commonly used VD molding methods
改良四血管阻断法: 改良椎动脉结扎方法 Modified 4VO: Improved VA ligation method	可视化电凝结扎椎动脉+夹闭颈总动脉 Visual electrical coagulation of vertebral artery and clamping of common carotid artery	模型成功率提高,但对操作者要求较高,不适宜广泛应用 Model success rate increase, it is not suitable for wide application because of the high requirement for operators
	改良结扎椎动脉+夹闭颈总动脉 Improved ligation of vertebral artery and clamping of common carotid artery	模型成功率提高但缺血表现不明显 Model success rate increase, but ischemia was not obvious

续表2

类型 Type	操作 Operation	特点 Characteristic
改良四血管阻断法： 改良操作血管 Modified 4VO： Modified operating vessel	将传统的操作血管（双侧椎动脉+双侧颈总动脉）改为双侧椎动脉+双侧颈内动脉 Traditional operating vessel（bilateral VA and CCA）was changed to bilateral VA and bilateral ICA	无视觉损伤，排除其干扰，但死亡率较高 No visual damage, eliminate its interference, but the mortality rate is higher.
改良四血管阻断法： 增加间隔时间 Modified 4VO： Increase interval time	双侧颈总动脉和椎动脉阶梯式永久阻断 Bilateral CCA and VA step permanent blocking	死亡率较低，适用于慢性脑缺血 Low mortality, suitable for chronic cerebral ischemia

表 3 以大鼠为研究对象的造模方法（其他）
Table 3 Modeling method using rat as research object（other）

类型 Type	操作 Operation	特点 Characteristic
三血管阻断法 3VO	闭塞左锁骨下动脉和双侧颈总动脉 Occluded the left subclavian artery and bilateral CCA	3VO 模型表现出的病理损害和 VD 不完全相同，为 VD 造模提供新思路 Pathological damage of 3VO model is different from that of VD model, which provides a new idea for VD modeling
改良三血管阻断法： 改变血管闭塞位置 Modified 3VO： Change the location of vascular occlusion	闭塞头臂干和左侧颈总动脉 Occluded brachiocephalic trunk and left common carotid artery	死亡率相对较低，且模拟出了 VD Mortality rate was relatively low and VD was simulated
大脑中动脉闭塞 MCAO	通过颈内动脉对大脑中动脉进行闭塞和再灌注 Middle cerebral artery was occluded and reperfused via the internal carotid artery	MCAO 模型存在认知功能障碍，可能为 VD 造模提供新思路 Cognitive dysfunction exists in MCAO model, which may provide new ideas for VD modeling

表 4 以小鼠为研究对象的造模方法
Table 4 Modeling method using mice as research object

类型 Type	操作 Operation	特点 Characteristic
小鼠双侧颈总动脉狭窄 BCAS	在双侧颈总动脉放置微线圈 Microcoils were placed in bilateral common carotid arteries	复制了海马神经元丢失的晚期皮层下缺血性 VD Replicates late subcortical ischemic VD with hippocampal neuron loss
小鼠不对称颈总动脉闭塞——右侧颈总动脉闭塞 rUCCAO	结扎右侧颈总动脉和右迷走神经 Ligate the right common carotid artery and the right vagus nerve	建立此模型的初衷是建立一个伴有缺血性白质损伤的 VD 模型，但是实验中发现小鼠脑缺血程度不足导致白质损伤不明显 Original intention of establishing this model was to establish a transverse VD pattern with ischemic white matter injury, but it was found that insufficient cerebral ischemia in mice resulted in insignificant white matter injury
小鼠不对称颈总动脉狭窄 ACAS	右侧颈总动脉植入类动脉收缩器，左侧颈总动脉植入微线圈 Right CCA was implanted with an arterial-like contractile, and the left CCA was implanted with a microcoil	准确地复制了主要的白质梗死伴运动缺陷和痴呆，准确模拟了皮层下血管性认知障碍 It accurately replicates major white matter infarction with motor deficits and dementia and accurately simulates subcortical vascular cognitive impairment
改良 ACAS——单侧颈总动脉闭塞并诱导对侧颈总动脉狭窄 MCCAO	左侧颈总动脉永久闭塞，右侧颈总动脉与钝性针绑定 Left CCA was permanently occluded, and the right CCA was bound to the blunt needle	降低了血管内皮细胞的损伤程度，动物死亡率降低 Injury degree of vascular endothelial cells and the death rate of animals were reduced

血量和出血部位,不能完全取代出血性 VD 临床实验模型^[48]。如何模拟出完全自然真实的脑出血,从而建立理想的出血性 VD 模型,这一问题仍有待解决。针对缺血性 VD,现有改良方法几乎都是与传统方法进行对比,缺乏改良方法之间的横向比较及实验对照。我们亟需确定一个可行度高,成功率相对较高,死亡率相对较低的改良方法,并在此基础上进一步探索夹闭血管时最合适的操作方法,确定最合适的夹闭与再通血的频率与间隔时间。

本课题组长期从事针刺治疗血管性痴呆的临床和基础研究,在长期临床实践基础上发现:中医在治疗 VD 及血管性认知功能障碍方面有独特优势。目前公认的血管性痴呆中医证型有三种,分别是:痰浊、血瘀和肾虚^[49]。其中,使用高脂高糖饲料喂养大鼠可以模拟痰浊证型^[50];通过对大鼠皮下注射肾上腺素可以改变血液流变性,是较为常用的血瘀证模型;采用肾上腺皮质激素氢化可的松,可使大鼠出现类似中医证候肾虚阳虚证的表现^[51];甲状腺素灌胃法可以制备肾阴虚证型^[52]。

针对不同的 VD 中医证型,是否可以在结扎血管之前施加预处理,使用现有的公认的中医证候的动物模型模拟不同体质,从而辨证论治,进而提高疗效,这是值得思考和探索的问题。

2 小结

上述 12 种模型各有其 VD 适应类型及优缺点,研究者可根据不同实验目的选择最合适的造模方法,同时,这也为研究人员进一步研发更准确的动物模型提供了实验基础。

根据病变特征和病理机制的不同,临床将 VD 分为多种亚型。定义 VD 亚型的因素包括血管病理的性质和范围、颅内血管和颅内血管的受累程度、组织变化的解剖位置以及血管初始事件发生后的时间^[53]。VD 的各种亚型各有其特异性临床表现,其造模方法也不尽相同。没有一个单一的动物模型可以将它们全部复制。如何准确模拟 VD 各种亚型的病理状态值得研究人员进行探索。也希望这些动物模型能在引领 VD 新治疗方法的开发上取得重要突破。

参考文献:

[1] Yang Y, Zhao X, Zhu Z, et al. Vascular dementia: a microglia's perspective [J]. Ageing Res Rev, 2022, 81: 101734.

[2] Bir SC, Khan MW, Javalkar V, et al. Emerging concepts in vascular dementia: a review [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(8): 105864.

[3] 白桂芹,肖如辉,陈莉,等.阿尔茨海默病患者海马结构的断层影像学研究[J].中国临床解剖学杂志,2020,38(1): 29-34.

[4] Rundek T, Tolea M, Ariko T, et al. Vascular cognitive impairment (VCI) [J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(1): 68-88.

[5] Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia [J]. Circ Res, 2022, 130(8): 1252-1271.

[6] Korte N, Ilkan Z, Pearson CL, et al. The Ca^{2+} -gated channel TMEM16A amplifies capillary pericyte contraction and reduces cerebral blood flow after ischemia [J]. J Clin Invest, 2022, 132(9): e154118.

[7] 侯敬哲,李婷,倪敬年,等.针灸对血管性痴呆动物模型单胺类神经递质影响的 Meta 分析[J].环球中医药,2022,15(12): 2401-2407.

[8] Han B, Jiang W, Liu H, et al. Upregulation of neuronal PGC-1 α ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion [J]. Theranostics, 2020, 10(6): 2832-2848.

[9] Bhatia P, Kaur G, Singh N. Ozagrel a thromboxane A2 synthase inhibitor extenuates endothelial dysfunction, oxidative stress and neuroinflammation in rat model of bilateral common carotid artery occlusion induced vascular dementia [J]. Vascu Pharmacol, 2021, 137: 106827.

[10] Hu HY, Ou YN, Shen XN, et al. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 120: 16-27.

[11] Nanri M, Watanabe H. Availability of 2VO rats as a model for chronic cerebrovascular disease [J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 1999, 113(2): 85-95.

[12] 王蕊,杨素飞,唐一鹏,等.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.

[13] 汪瑶,关秋华.硝普钠对成年大鼠全脑缺血后的海马神经元具有保护作用[J].徐州医学院学报,2008,28(6): 351-353.

[14] 窦金金,谢宁,吴颂,等.血管性痴呆大鼠模型的改良[J].中国临床保健杂志,2012,15(2): 167-168.

[15] 顾静,李海龙,杨长生,等.血管性痴呆大鼠模型制作方法的改良[J].中国实验动物学报,2015,23(6): 634-638.

[16] 郑敏,赵骥,陈红光,等.大鼠血管性痴呆模型的改良[J].咸宁学院学报(医学版),2008,22(4): 277-278, 284.

[17] 张浩浩,姜岩,杜成华,等.两血管改良法制备血管性痴呆大鼠模型[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(9): 141-146.

[18] 谭洁,韩国栋,张泓,等.改良大鼠双侧颈总动脉结扎方式建立血管性痴呆模型的评价研究[J].中国康复医学杂志,2017,32(3): 264-268.

[19] Ohta H, Nishikawa H, Kimura H, et al. Chronic cerebral

- hypoperfusion by permanent internal carotid ligation produces learning impairment without brain damage in rats [J]. *Neuroscience*, 1997, 79(4): 1039–1050.
- [20] Mao M, Xu Y, Zhang XY, et al. microRNA-195 prevents hippocampal microglial/macrophage polarization towards the M1 phenotype induced by chronic brain hypoperfusion through regulating CX3CL1/CX3CR1 signaling [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 244.
- [21] Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat [J]. *Stroke*, 1979, 10(3): 267–272.
- [22] 王萍, 杨骏, 王频. 血管性痴呆两种动物模型的比较 [J]. *中国中医急症*, 2012, 21(2): 214, 236.
- [23] Jaspers RM, Block F, Heim C, et al. Spatial learning is affected by transient occlusion of common carotid arteries (2VO): comparison of behavioural and histopathological changes after ‘2VO’ and ‘four-vessel-occlusion’ in rats [J]. *Neurosci Lett*, 1990, 117(1–2): 149–153.
- [24] Ganesana M, Venton BJ. Spontaneous, transient adenosine release is not enhanced in the CA1 region of hippocampus during severe ischemia models [J]. *J Neurochem*, 2021, 159(5): 887–900.
- [25] Lu D, Wu Y, Qu Y, et al. A modified method to reduce variable outcomes in a rat model of four-vessel arterial occlusion [J]. *Neurol Res*, 2016, 38(12): 1102–1110.
- [26] Sun W, Chen Y, Zhang Y, et al. A modified four vessel occlusion model of global cerebral ischemia in rats [J]. *J Neurosci Methods*, 2021, 352: 109090.
- [27] Pereira FM, Ferreira ED, de Oliveira RM, et al. Time-course of neurodegeneration and memory impairment following the 4-vessel occlusion/internal carotid artery model of chronic cerebral hypoperfusion in middle-aged rats [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 229(2): 340–348.
- [28] Plaschke K, Bardenheuer HJ, Weigand MA, et al. Increased ATP production during long-term brain ischemia in rats in the presence of propentofylline [J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 349(1): 33–40.
- [29] Schuhmann MK, Stoll G, Bieber M, et al. CD84 links T cell and platelet activity in cerebral thrombo-inflammation in acute stroke [J]. *Circ Res*, 2020, 127(8): 1023–1035.
- [30] de la Torre JC, Fortin T, Park GA, et al. Chronic cerebrovascular insufficiency induces dementia-like deficits in aged rats [J]. *Brain Res*, 1992, 582(2): 186–195.
- [31] Horecký J, Baciak L, Kasparová S, et al. Minimally invasive surgical approach for three-vessel occlusion as a model of vascular dementia in the rat-brain bioenergetics assay [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 283(1–2): 178–181.
- [32] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84–91.
- [33] Zheng Y, Qin Z, Tsoi B, et al. Electroacupuncture on trigeminal nerve-innervated acupoints ameliorates poststroke cognitive impairment in rats with middle cerebral artery occlusion: involvement of neuroprotection and synaptic plasticity [J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8818328.
- [34] Li G, Shi Y, Zhang L, et al. Efficacy of acupuncture in animal models of vascular dementia: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 952181.
- [35] Shibata M, Ohtani R, Ihara M, et al. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Stroke*, 2004, 35(11): 2598–2603.
- [36] Nishio K, Ihara M, Yamasaki N, et al. A mouse model characterizing features of vascular dementia with hippocampal atrophy [J]. *Stroke*, 2010, 41(6): 1278–1284.
- [37] Poh L, Fann DY, Wong P, et al. AIM2 inflammasome mediates hallmark neuropathological alterations and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(8): 4544–4560.
- [38] Yoshizaki K, Adachi K, Kataoka S, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induced by right unilateral common carotid artery occlusion causes delayed white matter lesions and cognitive impairment in adult mice [J]. *Exp Neurol*, 2008, 210(2): 585–591.
- [39] Huuskonen MT, Wang Y, Nikolakopoulou AM, et al. Protection of ischemic white matter and oligodendrocytes in mice by 3K3A-activated protein C [J]. *J Exp Med*, 2022, 219(1): e20211372.
- [40] Qin Y, Wu J, Chen T, et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(8): e147329.
- [41] Hattori Y, Enmi J, Kitamura A, et al. A novel mouse model of subcortical infarcts with dementia [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(9): 3915–3928.
- [42] Mansour A, Niizuma K, Rashad S, et al. A refined model of chronic cerebral hypoperfusion resulting in cognitive impairment and a low mortality rate in rats [J]. *J Neurosurg*, 2018, 131(3): 892–902.
- [43] Kaneko D, Nakamura N, Ogawa T. Cerebral infarction in rats using homologous blood emboli: development of a new experimental model [J]. *Stroke*, 1985, 16(1): 76–84.
- [44] 邵瑛, 赖新生, 关楚威, 等. “通督调神固本”电针法对高血压-高血脂复合血管性痴呆模型大鼠学习记忆干预的初步研究 [J]. *针刺研究*, 2009, 34(6): 368–375.
- [45] Kemper T, Moss MB, Hollander W, et al. Microinfarction as a result of hypertension in a primate model of cerebrovascular disease [J]. *Acta Neuropathol*, 1999, 98(3): 295–303.
- [46] Moore TL, Killiany RJ, Rosene DL, et al. Impairment of executive function induced by hypertension in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) [J]. *Behav Neurosci*, 2002, 116(3): 387–396.
- [47] Hainsworth AH, Markus HS. Do *in vivo* experimental models reflect human cerebral small vessel disease? A systematic review [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(12): 1877–1891.

[48] 鲁华山, 于长义, 田志佳, 等. 脑出血实验动物模型研究进展 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2016, 15(2): 184-186.

[49] 胡卓瑶, 李梦兰, 李林昌, 等. 基于现代医学临床分型及中医证型的血管性痴呆模型研究进展 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(23): 132-135.

[50] 苗明三, 马林纳, 彭孟凡, 等. 中医药动物模型研究现状 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 141-146.

[51] 李磊, 刘建勋, 任钧国, 等. 中医药动物模型研究现状及展

望 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 104-110.

[52] 陈晓阳, 陈容, 李晟, 等. 肾阴虚抑郁症大鼠模型的建立及评价 [J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(5): 28-31.

[53] Kalaria RN. The pathology and pathophysiology of vascular dementia [J]. Neuropharmacology, 2018, 134 (Pt B): 226-239.

[收稿日期] 2023-01-04

综述:构建临床癌症研究相关的人源肿瘤异种移植模型的进展

人源肿瘤异种移植 (patient-derived tumor xenograft, PDX) 模型是从癌症患者手术切除肿瘤组织, 随后移植到免疫缺陷小鼠体内, 从而更好地保留了肿瘤的异质性。这是一种重要的转化医学研究方法, 特别是在推动精准医学方面, 这种方法已经崭露头角。本文从时间维度阐述了 PDX 模型在各个阶段的发展。作为 PDX 模型发展的第一阶段, 人源肿瘤原位异种移植 (patient-derived orthotopic xenograft, PDOX) 模型将人源肿瘤组织植入小鼠体内, 位置与患者的解剖位置相对应。PDOX 模型具有多个优势, 包括高度保真地还原原始肿瘤、增强药物敏感性以及提高移植成功率。然而, PDOX 模型也存在严峻的挑战, 它需要先进的手术技术和精密的成像技术, 这限制了其应用。随后, 人源化小鼠模型以及斑马鱼模型相继被开发应用。人源化小鼠模型具有类似肿瘤和免疫系统相互作用的人类免疫环境, 它是 PDX 模型研究的热点话题。斑马鱼异种移植模型 (zebrafish patient-derived tumor xenograft, zPDX) 和患者源性类器官 (patient-derived organoids, PDO) 模型作为研究癌症和药物开发的新模型, zPDX 模型用于将肿瘤移植到斑马鱼体内, 成为新型个性化动物疾病模型, 具有缩短患者等待时间的优势。PDO 模型提供了一种新的药物测试方法。该方法可复制体内环境并保存重要的与患者相关的肿瘤信息。本综述突出了 PDX 模型每个新阶段的功能特征, 并阐述了这一快速发展领域所面临的挑战以及未来的发展。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学 (英文)》期刊 (*Animal Models and Experimental Medicine*, 2023, 6(5): 381-398. <https://doi.org/10.1002/ame2.12349>)。