



实验性血管性痴呆大鼠模型的实时步态行为分析

关亚兰¹,董世芬¹,张胜威¹,孙建宁¹,刘振权²

(1. 北京中医药大学中药学院,北京 100102;2. 北京中医药大学基础医学院,北京 100029)

【摘要】 目的 建立实验性血管性痴呆大鼠模型,研究其实时步态行为。方法 采用双侧颈总动脉结扎方法建立大鼠血管性痴呆模型,术后 50 d 进行实时步态行为训练与测试,记录步行速度、步行周期、步幅、步基、支撑时长、摆动时长等指标共计 96 项。结果 与假手术组比较,实验性血管性痴呆模型组大鼠有 19 项步态指标出现了显著地统计学差异,模型动物步态行为异常主要体现在前肢步宽增加($P < 0.05$),各足步行周期延长($P < 0.05$),各足支撑时长增加($P < 0.05, P < 0.01$),摆动时长缩短($P < 0.05$),同源协调性降低($P < 0.05$),各足足迹平均面积和平均强度增加($P < 0.05, P < 0.01$)。结论 实验性血管性痴呆大鼠模型实时步态行为异常与临床患者所见症状相似,可为该模型的建立和判断提供借鉴。

【关键词】 血管性痴呆;大鼠模型;实时步态行为

【中图分类号】 R331 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 01-0059-07

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.001.011

Experimental vascular dementia rats model of real-time gait behavior analysis

GUAN Ya-lan¹, DONG Shi-fen¹, ZHANG Sheng-wei¹, SUN Jian-ning¹, LIU Zhen-quan²

(1. School of Chinese Material Medical, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Basic medical, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

【Abstract】 **Objective** To establish experimental vascular dementia rat model and evaluate gait behavior. **Methods** Vascular dementia rat model induced by bilateral carotid artery ligation methods, 50 days for real-time gait behavioral training and testing after surgery. **Results** Compared with the sham group, Experimental vascular dementia model rats had 19 gait indicators appeared significantly statistical difference, Animal model gait abnormal behavior is mainly reflected in the forelimb step width increased ($P < 0.05$), each foot walk cycle extension ($P < 0.05$), Each foot stance time increased ($P < 0.05, P < 0.01$), and the swing time shortened ($P < 0.05$), Homologous coupling shortened ($P < 0.05$), each foot average footprint area and average intensity increased ($P < 0.05, P < 0.01$). **Conclusion** Experimental rat model of vascular dementia in real time gait abnormal behavior and seen in patients with clinical symptoms similar, can provide a reference model for the establishment and judgment.

【Key words】 Vascular dementia; Rat model; Gait behavior

【基金项目】 北京中医药大学青年教师专项计划,抗栓素治疗血管性痴呆作用机制研究(2012-QNJSZX006);北京中医药大学自主课题,血管性痴呆动物模型步态变化与脑部病变相关性研究(2014-JYBZZ-XS-095)。

【作者简介】 关亚兰(1987-),女,在读研究生,研究方向:中药防治心脑血管疾病研究, yalan-guan@foxmail.com。

【通讯作者】 刘振权(1976-),男,副教授,硕士生导师,研究方向:中医药防治脑血管病研究, lzqbzy@sina.com。

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是由各种脑血管病引起的脑功能障碍而产生的获得性智能损害综合征。随着我国社会老龄化,血管性痴呆已经超越阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 成为最常见痴呆病类型^[1]。近年来,临床医生和研究人员在评估老年人的身体状况时,分别进行步态和认知能力的评估。临床实践、流行病学研究和临床试验中越来越多的证据显示在老年患者中步态和认知存在着内在的关联性。在老年患者中,可量化的步态改变与摔倒,痴呆和残疾相关^[2]。对于老年人来说,步态和认知障碍主要反映了连接着大脑基质和病理学的两种老年综合征的共同出现,步态的控制更多的是由前额皮质调节,这与大脑回路控制的执行控制和注意力功能重叠。这种回路容易受到多种与年龄相关的病理影响,例如局部缺血、炎症、神经退行性病变,这些因素最终导致认知、步态或者两者组合的损伤。同时,有新的证据表明,在认知过程的早期干扰中,例如,注意力、执行功能、工作记忆在单一和一心二用的试验测试中都与缓慢步态和步态不稳相关,而这些认知障碍有助于预测未来执行功能的丧失,摔倒和发展为痴呆^[3]。

目前,绝大多数针对血管性痴呆模型大鼠的药物的药效学研究都集中在改善模型动物学习和记忆障碍等药理作用^[4],但是关于血管性痴呆大鼠步态行为的改变未见有报道,本课题对这方面进行了初步的探索。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠 40 只,雌性大鼠 20 只,体重 230 g 左右,雄性大鼠 20 只,体重 360 g 左右,由军事医学科学院动物中心提供【SCXK(军)2012-0004】。动物设施使用许可证【SYXK(京)2011-0024】,室温 22℃~25℃,相对湿度 65%,12 h 明暗交替环境中适应 3 d 后进入实验。

1.2 主要仪器

大小鼠步态分析处理系统(彩插 7 图 1-a), GAS-2,北京鑫海华仪科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 实验方法

将实验大鼠按体重随机分为两组,即假手术组和模型组。模型的制备方法:以 10% 水合氯醛按 0.35 g/kg 腹腔注射麻醉,固定,消毒,无菌手术,分

离双侧颈总动脉,用一号手术丝线进行永久性结扎,缝合肌肉皮肤。术后,模型组动物有死亡,最终假手术组(共 20 只,雌雄各 10 只),血管性痴呆模型组(共 12 只,雌雄各 6 只)。

1.3.2 实时步态分析训练方法

训练方法:大鼠造模后 50 d 需进行行走步态仪的训练,为期 7 d,训练方法如下述:准备一空鼠盒,先将动物转移该鼠盒内,将饲养大鼠的鼠盒置于步态仪后端的鼠盒托架中,以建立一个熟悉的环境。将一只大鼠置于步态仪前端的采样跑道上,并且从动物后方给相应刺激直至动物跑完全程(彩插 7 图 1-b),并进入分析仪后端暗箱中,并且堵上暗箱入口,让该动物在其中适应 30 s,如果动物适应完暗箱环境后没有从暗箱的出口跳入下方的饲养鼠盒内,可以人为将动物置于该鼠盒中,可以认定成功完成一次训练。此种方法完成该鼠盒内所有动物的训练,直到所有动物都在饲养鼠盒中,再适应 1 min,完成一轮训练。每只动物每天训练 3 次,连续训练 7 d,直至所有的动物在没有刺激的情况下可以不间断地完成在跑道上的行走。检测方法:训练结束后,进行 3 次实时步态行为录像(彩插 7 图 1-c 和 d)。之后用专用分析软件分析,取各个指标均值。

2 结果

数据采用 SPSS 17.0 统计软件单因素方差分析(one-way ANOVA)统计,LSD 检验比较两组间差异,结果均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对非正态或方差不齐的数据进行适当的变量转换,待满足正态或方差齐要求后,用转换后的数据进行统计;若变量转换后仍未达到正态或方差齐的目的,改用秩和检验进行统计。

2.1 步态参数

使用步态仪器自带软件系统对结果进行分析,最终得到 96 个步态指标,其中有统计学差异的指标有 19 项,将这些有差异的指标分成 4 大类进行分析,包括:体态轮廓参数,步态距离参数,步态时间参数,空间参数。

2.2 血管性痴呆大鼠步态行为检测结果

2.2.1 体态轮廓的参数结果

速度是指在一次行走过程中,步长的总和/步长周期的总和。平均体转角是指老鼠鼻尖与尾根形成的轴线的方向和正前方向轴之间的夹角的平均值。平均体转角本质上反应的是动物的整体定

位。体转角标准差是指老鼠鼻尖与尾根形成的轴线方向和正前方向轴之间的夹角的的标准偏差。平均侧向移动是指,动物质量中心延 Y 轴侧向移动的距离。平均侧向移动标准差是指,动物质量中心延 Y 轴侧向移动的标准偏差。与假手术组大鼠比较,模型组大鼠平均体转角较假手术组减小,而体转角标准差较假手术组增加,平均侧向移动和侧向移动标准偏差较假手术组均减小。具体结果见表 1:

2.2.2 步态距离的参数结果

步宽是指在行走中左、右两足间的距离,通常以足爪中点为测量参考点。步幅是指动物在一个步行周期中,同一前肢或后肢连续两个最大脚印横坐标中点之间的距离。与假手术组比较,模型组前肢步宽显著增加($P < 0.05$),右前足步幅显著降低

($P < 0.05$),具体结果见表 2:

2.2.3 步态时间参数结果

2.2.3.1 步态时间参数-步行周期结果

步行周期是指动物行走时一侧足跟着地到该侧足跟再次着地的过程被称为一个步行周期,分为支撑相和摆动相。与假手术组比较,模型组左前足、左后足和右前足步行周期显著延长($P < 0.05$),具体结果见表 3:

2.2.3.2 步态时间参数-支撑时长结果

支撑时长是指在一个步行周期中动物四足始终与地接触的阶段,与假手术组比较,模型组左前足、左后足和右后足支撑时长显著延长($P < 0.05$, $P < 0.01$)。具体结果见表 4:

表 1 体态轮廓的参数结果

Tab.1 The parameters of body contour

组别	动物数量	速度 (毫米/秒)	平均体转角 (度)	体转角标准 偏差(度)	平均侧向移 动(毫米)	侧向移动标准偏差 (毫米)
Groups	Number of animals	Walk speed (mm/s)	Body rotation average (degree)	Body rotation standard deviation (degree)	Lateral movement length(mm)	Lateral movement average(mm)
假手术组 Sham	20	519.87 ± 170.74	0.25 ± 1.44	1.76 ± 0.47	10.84 ± 6.27	1.59 ± 0.74
模型组 Model	12	434.45 ± 168.34	0.16 ± 1.53	2.16 ± 1.15	13.36 ± 10.14	2.23 ± 1.11

注:与假手术组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 2 步态距离参数(毫米)

Tab.2 The gait distance parameter (mm)

组别	动物数量	前肢步宽	后肢步宽	左前步幅	左后步幅	右前步幅	右后步幅
Groups	Number of animals	Track width f orepaw	Track width hindpaw	Stride length-Lf	Stride length-Lh	Stride length-Rf	Stride length-Rh
假手术组 Sham	20	27.59 ± 9.22	27.59 ± 9.43	159.76 ± 21.84	150.99 ± 19.12	173.82 ± 26.43	152.56 ± 23.81
模型组 Model	12	32.91 ± 6.59*	31.64 ± 10.54	171.82 ± 50.22	155.93 ± 57.25	160.59 ± 57.25*	149.56 ± 39.51

注:Rf:右前肢,Lf:左前肢,Rh:右后肢,Lh:左后肢,与假手术组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: Rf: right forepaw; Lf: left forepaw; Rh: right hindpaw; and Lh: left hindpaw. Compared with the Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 3 步行周期(秒)

Tab.3 Walking cycle (s)

组别	动物数量	左前步行周期(秒)	左后步行周期(秒)	右前步行周期(秒)	右后步行周期(秒)
Groups	Number of animals	Walk cycle-Lf	Walk cycle-Lh	Walk cycle-Rf	Walk cycle-Rh
假手术组 Sham	20	0.32 ± 0.06	0.32 ± 0.06	0.32 ± 0.06	0.33 ± 0.05
模型组 Model	12	0.38 ± 0.06*	0.37 ± 0.06*	0.37 ± 0.06*	0.36 ± 0.06

注:Rf:右前肢,Lf:左前肢,Rh:右后肢,Lh:左后肢,与假手术组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: Rf: right forepaw; Lf: left forepaw; Rh: right hindpaw; and Lh: left hindpaw. Compared with the Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 4 支撑时长(秒)

Tab.4 Stance time (s)

组别	动物数量	左前支撑时长	左后支撑时长	右前支撑时长	右后支撑时长
Groups	Number of animals	Stance time-Lf	Stance time-Lh	Stance time-Rf	Stance time-Rh
假手术组 Sham	20	0.17 ± 0.04	0.19 ± 0.04	0.18 ± 0.05	0.19 ± 0.04
模型组 Model	12	0.21 ± 0.04**	0.23 ± 0.05*	0.20 ± 0.04	0.23 ± 0.06*

注:Rf:右前肢,Lf:左前肢,Rh:右后肢,Lh:左后肢,与假手术组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: Rf: right forepaw; Lf: left forepaw; Rh: right hindpaw; and Lh: left hindpaw. Compared with the Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

2.2.3.3 步态时间参数-摆动时长结果

摆动时长是指在一个步行周期中动物四足始终与地无接触的阶段。与假手术组比较,模型组右前摆动时长显著延长($P < 0.05$)。具体结果见表 5:

2.2.3.4 步态时间参数-制动指数结果

制动指数是指从该足开始接触时刻到该足与地面最大接触面积时刻所需的时长(即爪子踩地时间)/支撑时长。与假手术组比较,模型组右前制动指数显著增加($P < 0.05$)。具体结果见表 6:

2.2.3.5 步态时间参数-推进指数结果

推进指数是指从该足与地面最大接触面积时刻到该足离地时刻所需的时长(即抬起爪子时间)/

支撑时长。与假手术组比较,模型组右前推进指数显著增加($P < 0.05$)。具体结果见表 7:

2.2.3.6 步态时间参数-支撑时相结果

支撑时相是指支撑时长所占步态周期的百分数(cycle%)作为单位来表达。与假手术组比较,模型组左前足和左后足的支撑时相显著增加($P < 0.05$, $P < 0.01$);具体结果见表 8:

2.2.3.7 步态时间参数-摆动时相结果

摆动时相是指摆动时长所占步态周期的百分数(cycle%)作为单位来表达。与假手术组比较,模型组左前足和左后足摆动时相显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),具体结果见表 9:

表 5 摆动时长(秒)

Tab.5 Swing time (s)

组别 Groups	动物数量 Number of animals	左前摆动时长 Swing time-Lf	左后摆动时长 Swing time-Lh	右前摆动时长 Swing time-Rf	右后摆动时长 Swing time-Rh
假手术组 Sham	20	0.15 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.13 ± 0.01
模型组 Model	12	0.16 ± 0.03	0.13 ± 0.02	0.17 ± 0.03 *	0.14 ± 0.01

注:Rf:右前肢,Lf:左前肢,Rh:右后肢,Lh:左后肢,与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note: Rf: right forepaw; Lf: left forepaw; Rh: right hindpaw; and Lh: left hindpaw. Compared with the Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 6 制动指数结果

Tab.6 Brake time

组别 Groups	动物数量 Number of animals	左前制动指数 Brake time-Lf	左后制动指数 Brake time-Lh	右前制动指数 Brake time-Rf	右后制动指数 Brake time-Rh
假手术组 Sham	20	0.43 ± 0.15	0.37 ± 0.16	0.36 ± 0.18	0.50 ± 0.22
模型组 Model	12	0.41 ± 0.09	0.34 ± 0.21	0.22 ± 0.11 *	0.40 ± 0.20

注:Rf:右前肢,Lf:左前肢,Rh:右后肢,Lh:左后肢,与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note: Rf: right forepaw; Lf: left forepaw; Rh: right hindpaw; and Lh: left hindpaw. Compared with the Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 7 推进指数结果

Tab.7 Propulsion index

组别 Groups	动物数量 Number of animals	左前推进指数 Propulsion index-Lf	左后推进指数 Propulsion index-Lh	右前推进指数 Propulsion index-Rf	右后推进指数 Propulsion index-Rh
假手术组 Sham	20	0.57 ± 0.15	0.63 ± 0.16	0.64 ± 0.18	0.50 ± 0.22
模型组 Model	12	0.59 ± 0.09	0.66 ± 0.18	0.78 ± 0.11 *	0.60 ± 0.20

注:Rf:右前肢,Lf:左前肢,Rh:右后肢,Lh:左后肢,与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note: Rf: right forepaw; Lf: left forepaw; Rh: right hindpaw; and Lh: left hindpaw. Compared with the Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 8 支撑时相结果

Tab.8 Support time

组别 Groups	动物数量 Number of animals	支撑时相左前 Support time-Lf	支撑时相左后 Support time-Lh	支撑时相右前 Support time-Rf	支撑时相右后 Support time-Rh
假手术组 Sham	20	0.53 ± 0.05	0.58 ± 0.05	0.53 ± 0.07	0.58 ± 0.06
模型组 Model	12	0.57 ± 0.05 *	0.63 ± 0.06 **	0.55 ± 0.04	0.62 ± 0.05

注:Rf:右前肢,Lf:左前肢,Rh:右后肢,Lh:左后肢,与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note: Rf: right forepaw; Lf: left forepaw; Rh: right hindpaw; and Lh: left hindpaw. Compared with the Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

2.2.3.8 步态时间参数-同源协调性结果

同源协调性是指被观测足爪 (RH) 的摆动时间或支撑时间与对照足爪 (LH) 的步行周期的比值。与假手术组比较,模型组左前足相对于右前足的同源协调性显著降低 ($P < 0.05$),右后相对于左后的同源协调性显著降低 ($P < 0.05$);具体结果见表 10:

2.2.4 空间参数结果

2.2.4.1 空间参数结果-足迹最大面积

足迹最大面积是指足爪接触地面最大面积。与假手术组比较,模型组左后足迹最大面积显著增

加 ($P < 0.05$),左后足迹平均强度显著增加 ($P < 0.05$);具体数值见表 11:

2.2.4.2 空间参数结果-足迹平均面积

足迹平均面积是指每帧图像足迹面积之和/总帧数。与假手术组比较,模型组左后足迹平均面积显著增加 ($P < 0.01$),具体数值见表 12:

2.2.4.3 空间参数结果-足迹平均强度

足迹平均强度是指每帧图像足迹强度之和/总帧数。与假手术组比较,模型组左后足迹平均强度显著增加 ($P < 0.01$)。具体数值见表 13:

表 9 摆动时相结果

Tab.9 Duty cycle

组别 Groups	动物数量 Number of animals	摆动时相左前 Duty cycle-Lf	摆动时相左后 Duty cycle-Lh	摆动时相右前 Duty cycle-Rf	摆动时相右后 Duty cycle-Rh
假手术组 Sham	20	0.47 ± 0.05	0.42 ± 0.05	0.47 ± 0.07	0.42 ± 0.06
模型组 Model	12	0.43 ± 0.05 *	0.37 ± 0.06 **	0.45 ± 0.04	0.38 ± 0.05

注:Rf:右前肢,Lf:左前肢,Rh:右后肢,Lh:左后肢,与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note: Rf: right forepaw; Lf: left forepaw; Rh: right hindpaw; and Lh: left hindpaw. Compared with the Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 10 同源协调性结果

Tab.10 Homologous coupling

组别 Groups	动物数量 Number of animals	左前相对于右前的同源协调性 Homologous coupling Lf—Rf	右前相对于左前的同源协调性 Homologous coupling Rf—Lf	右后相对于左后的同源协调性 Homologous coupling Rh—Lh	左后相对于右后的同源协调性 Homologous coupling Lh—Rh
假手术组 Sham	20	0.49 ± 0.04	0.47 ± 0.08	0.44 ± 0.07	0.45 ± 0.06
模型组 Model	12	0.45 ± 0.04 *	0.50 ± 0.05	0.39 ± 0.06 *	0.42 ± 0.07

注:Rf:右前肢,Lf:左前肢,Rh:右后肢,Lh:左后肢,与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note: Rf: right forepaw; Lf: left forepaw; Rh: right hindpaw; and Lh: left hindpaw. Compared with the Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 11 足迹最大面积 (mm²)

Tab.11 Max print area (mm²)

组别 Groups	动物数量 Number of animals	左前足迹最大面积 Max print area-Lf	左后足迹最大面积 Max print area-Lh	右前足迹最大面积 Max print area-Rf	右后足迹最大面积 Max print area-Rh
假手术组 Sham	20	589.85 ± 221.67	615.49 ± 189.53	668.77 ± 206.53	742.46 ± 302.01
模型组 Model	12	719.59 ± 164.92	734.56 ± 158.96 **	778.38 ± 351.69	751.67 ± 217.29

注:Rf:右前肢,Lf:左前肢,Rh:右后肢,Lh:左后肢,与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note: Rf: right forepaw; Lf: left forepaw; Rh: right hindpaw; and Lh: left hindpaw. Compared with the Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 12 足迹平均面积 (mm²)

Tab.12 Average print area (mm²)

组别 Groups	动物数量 Number of animals	左前足迹平均面积 Average print area-Lf	左后足迹平均面积 Average print area-Lh	右前足迹平均面积 Average print area-Rf	右后足迹平均面积 Average print area-Rh
假手术组 Sham	20	103.85 ± 37.44	132.41 ± 24.80	106.00 ± 38.18	155.09 ± 37.01
模型组 Model	12	132.64 ± 41.45	175.37 ± 44.51 **	128.14 ± 57.41	176.15 ± 50.89

注:Rf:右前肢,Lf:左前肢,Rh:右后肢,Lh:左后肢,与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note: Rf: right forepaw; Lf: left forepaw; Rh: right hindpaw; and Lh: left hindpaw. Compared with the Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 13 足迹平均强度
Tab. 13 Average print intensity

组别 Groups	动物数量 Number of animals	左前足迹平均强度 Average print intensity-Lf	左后足迹平均强度 Average print intensity-Lh	右前足迹平均强度 Average print intensity-Rf	右后足迹平均强度 Average print intensity-Rh
假手术组 Sham	20	123.93 ± 18.13	142.17 ± 12.74	124.81 ± 14.38	164.02 ± 12.79
模型组 Model	12	125.72 ± 18.85	153.25 ± 14.89*	126.00 ± 8.33	173.24 ± 11.95

注: Rf: 右前肢, Lf: 左前肢, Rh: 右后肢, Lh: 左后肢, 与假手术组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: Rf: right forepaw; Lf: left forepaw; Rh: right hindpaw; and Lh: left hindpaw. Compared with the Sham group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

3 讨论

目前, 血管性痴呆所致的异常步态, 以及阿尔茨海默病动物模型步态的研究鲜有报道。由于外伤, 局部缺血, 神经退行性病变或炎症均可引起的中枢神经的损伤, 而这些损伤均可导致其运动系统功能障碍。准确可靠的疾病模型动物运动功能的检测, 不仅对评价治疗方法、疗效有重要的意义, 而且有助于揭示研究神经退行性疾病发病病理机制。

神经性步态行为异常可以作为老年性痴呆特别是血管性痴呆发生发展的可靠预测因素。临床研究表明, 血管性痴呆的步态行为异常主要表现为步态不稳、额叶步态以及偏瘫型步态。步态不稳是指身体不稳、失去平衡, 走路时摔倒, 直线行走或者转弯的同时将一只脚放在另一只脚的正前方; 额叶步态是指小步幅、大步基、抬脚离开地面较困难; 偏瘫步态是指步行有停滞现象且患侧为足尖步态并画圈。有文献报告称血管性痴呆患者相较于阿尔茨海默症患者有着更好的言语记忆, 但是存在着更差的执行功能的缺陷。也有学者认为特殊亚型的步态异常与增加痴呆风险相关, 其中, 额叶步态在老年患者中可能是由脑血管疾病引起的。另一方面, 步态不稳在老年人中的预测作用也是值得关注的, 步态不稳可能是由多种与年龄相关以及与疾病相关的各种神经解剖部位的改变导致的, 可以作为脑血管损伤的标记, 对痴呆做出解释^[5-6]。临床步态分析中最常用的是步行时相四期分析法, 即两个双支撑相、一个单支撑相、一个摆动相。健全人平地行走时理想状态是左右对称的, 两个双支撑相大致相等, 约各占步行周期 12% 时间; 支撑相约占步行周期 60% ~ 62% (包括双支撑相) 时间, 摆动相约占步行周期 38% ~ 40% 时间。当一腿有疾患时, 由于患腿往往不能负重, 倾向于健侧负重, 故患侧支撑相所占时间相对减少, 健侧支撑相所占的时间相对增加。

本实验采用双侧颈总动脉结扎的方法建立实

验性血管性痴呆大鼠模型。双侧颈总动脉结扎法是通过阻断动物双侧颈总动脉外加动脉放血而形成的全脑缺血。早期可造成急性脑缺血, 而后可通过基底动脉和 Willis 环血流调节以逐渐形成的侧支循环所改善和代偿, 造成一种慢性脑低灌注状态, 可损伤动物的运动功能, 并造成认知障碍。本实验中模型动物左前足、左后足和右后足的支撑时长增加, 即动物的这些足爪与地面接触的时间延长, 而右前足支撑时长没有显著的变化, 结合临床现象推测, 模型动物的患侧可能为右前足, 继续分析, 右前足摆动时长增加, 即动物足爪与地面无接触的时间延长; 右前推进指数的增加说明动物抬起右前足爪的时间在支撑时长所占的比例增大; 动物右前制动指数的减少, 即动物右前足爪踩地的时间在支撑时长所占的周期减小。这些步态指标的变化和临床中异常步态的表现是一致的。实验性血管性痴呆大鼠模型实时步态行为异常与临床患者所见症状相似, 可为该模型的建立和判断提供借鉴。

除了临床常见的步态指标, 实验性动物步态指标检测添加了制动指数, 推进指数和协调性指数等相关方面的参数, 临床上该参数的设置较少报道。这也为临床提供参考, 在步行功能检测中设置更多的物理参数, 从而更好的了解脑神经功能, 将脑神经功能划分的更细微, 为临床治疗血管性痴呆提供更好的向导。当前, 临床上已经开始探讨步态异常与相关脑功能的联系, 为治疗此类疾病提供理论依据^[7-8]。但是从临床患者身上获取该信息的难度要远高于从实验动物身上获取信息。接下来, 我们会集中精力研究血管性痴呆动物所表现的步态异常与脑组织病变的相关性, 为临床治疗提供理论参考。

参考文献:

- [1] 韩飞, 荆志伟, 于亚南, 等. 中药有效成分治疗血管性痴呆的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 273-275.
- [2] Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, et al. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain

- function and the risk of falling[J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(11): 2127-2136.
- [3] Parihar R, Mahoney J R, Verghese J. Relationship of Gait and Cognition in the Elderly[J]. Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep, 2013, 2(3):167-173.
- [4] 谭涛. 化合物 9714 对血管性痴呆的防治作用及作用机理[D]. 北京中医药大学, 2003.
- [5] Verghese J, Lipton R B, Hall C B, *et al.* Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia[J]. N Engl J Med, 2002, 347(22): 1761-1768.
- [6] Chui H C, Mack W, Jackson J E, *et al.* Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multicenter study of comparability and interrater reliability[J]. Arch Neurol, 2000, 57(2): 191-196.
- [7] Annweiler C, Beauchet O, Bartha R, *et al.* Slow gait in MCI is associated with ventricular enlargement; results from the Gait and Brain Study[J]. Journal of Neural Transmission, 2013, 120(7): 1083-1092.
- [8] Annweiler C, Beauchet O, Bartha R, *et al.* Motor cortex and gait in mild cognitive impairment: a magnetic resonance spectroscopy and volumetric imaging study[J]. Brain, 2013, 136(3): 859-871.

〔修回日期〕2014-09-01

(上接第 58 页)

- [8] Maria Cambuli F, Rezza A, Nadjar J, *et al.* Brief report: Musashi1 - eGFP mice, a new tool for differential isolation of the intestinal stem cell populations[J]. Stem Cells, 2013, 31(10): 2273-2278.
- [9] Okabe M, Ikawa M, Kominami K, *et al.* Green mice as a source of ubiquitous green cells [J]. FEBS Letters, 1997, 407(3): 313-319.
- [10] Ikawa M, Yamada S, Nakanishi T, *et al.* Green mice and their potential usage in biological research [J]. FEBS letters, 1998, 430(1): 83-87.
- [11] Biankin SA, Collector MI, Biankin AV, *et al.* A histological survey of green fluorescent protein expression in 'green' mice [J]. Implications for stem cell research. Pathology, 2007, 39(2): 247-251.
- [12] Ma D-F, Tezuka H, Kondo T, *et al.* Differential tissue expression of enhanced green fluorescent protein in 'green mice' [J]. Histology and histopathology, 2010, 25(6): 749-754.
- [13] 吴自成, 黄强, 邵义祥, 等. 人脑胶质瘤干细胞移植于表达绿色荧光蛋白裸小鼠的研究[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(33): 2317-2320.
- [14] Dong J, Zhang QB, Huang Q, *et al.* Glioma stem cells involved in tumor tissue remodeling in a xenograft model [J]. J Neurosurg 2010, 113(2): 249-60.
- [15] Dong J, Zhao YD, Huang Q, *et al.* Glioma Stem/Progenitor Cells Contribute to Neovascularization via Transdifferentiation [J]. Stem Cell Rev and Rep 2011, 7(1): 141-152.
- [16] Dong J, Dai XI, Lu ZH, *et al.* Incubation and application of transgenic green fluorescence Nude mice in visualization studies on glioma issue remodeling [J]. Chin Med J 2012, 125(24): 4349-4354.

〔修回日期〕2014-12-03