



血管性痴呆大鼠模型的治疗方法研究进展

于 飞, 孙永馨

(首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053)

【摘要】 血管性痴呆是引起认知障碍的常见原因, 双侧颈总动脉结扎、大脑中动脉闭塞以及原发性高血压大鼠常被作为血管性痴呆模型加以研究。本文将对此类模型的药物及非药物治疗方法研究现状进行综述, 从而为血管性痴呆的临床干预提供更多的科学参考建议。

【关键词】 血管性痴呆; 认知障碍; 大鼠; 动物模型; 治疗

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 09-0066-06

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.009.015

Therapeutic research progress in rat models of vascular dementia

YU Fei, SUN Yong-xin

(Department of Neurology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Vascular dementia is one of the common causes of cognitive impairment. Occlusion of bilateral common carotid arteries, middle cerebral artery occlusion, as well as induced hypertension are major methods to make rat model for vascular dementia. The present review will summarize research progress in medical and non-medical treatment of vascular dementia rat models in order to provide theoretical direction for clinical practice.

【Key words】 Vascular dementia; Cognitive impairment; Rat model; Treatment

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 一直以来被认为是引起痴呆的第二大病因, 仅次于阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD)。但近年来发现, 与血管相关的认知功能减退非常普遍, 甚至较阿尔茨海默病发病率更高^[1]。在动物实验中, 研究者们采用双侧颈总动脉结扎 (occlusion of bilateral common carotid arteries, 2-VO)、大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 缺血再灌注等方法制备血管性痴呆大鼠模型, 并采取各种药物及非药物治疗方法研究大鼠行为学、脑组织细胞生物学及分子生物学的改变。本文就这一领域的研究进展加以综述, 旨在为血管性痴呆的临床干预提供科学

依据。

1 药物治疗

药物是最为常用的治疗血管性痴呆的方法, 由于 VD 的发病与血管病变密不可分, 因此当前较为普遍的药物治疗方法包括高血压、糖尿病等血管病危险因素的调控以及胆碱酯酶抑制剂、抗氧化应激等改善认知功能治疗。

1.1 调控血管病危险因素

动脉粥样硬化、糖尿病、高同型半胱氨酸血症、高血压、高胆固醇血症以及代谢综合征都是已知的血管病危险因素。因此以上因素也可能是导致 VD

【基金项目】 北京市卫生系统高层次人才学科骨干项目 (2013-3-092); 北京市委组织部优秀人才工程 (2012D005018000007)。

【作者简介】 于飞 (1991 -), 女, 研究方向: 脑血管病。E-mail: faye.ohayo@gmail.com。

【通讯作者】 孙永馨 (1976 -), 女, 研究方向: 脑血管病及认知障碍。E-mail: sisun@sina.com。

的危险因素。Ehrlich 等^[2]通过特殊饮食造成雄性 SD 大鼠高同型半胱氨酸血症和高胆固醇血症,结果显示两种处理都导致大鼠空间记忆能力下降、胆碱能神经元减少以及皮层血脑屏障通透性增加。胆固醇饮食的大鼠还表现出皮层中显著增加的炎症反应、淀粉前体蛋白、A β 以及 tau 蛋白。长期存在的血管病危险因素会导致皮层毛细血管的微小病变,从而促进 VD 的发展,因此 VD 的预防,从根本上讲应调控血管病变的危险因素。

1.1.1 高血压的药物治疗

高血压是卒中的危险因素并且对血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 以及 VD 的发展起重要作用。高血压、脑血流减少与 VCI 的关联已被证实。Tayebati 等^[3]发现自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 随时间增长会出现脑萎缩、神经细胞丢失以及神经胶质反应,并表现出胆碱能神经传导系统的损伤,而以上改变均与认知损害有关。当前被证明对血管性痴呆有效的抗高血压药物包括钙离子通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素 II 受体阻断剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 和利尿剂,目前还不清楚是否所有抗高血压药物均有相同的效果。

Yamada 等^[4]通过实验证明 ACEI 类药物培哚普利能够有效抑制大鼠脑组织中的 ACE 活性,并提高正常大鼠边缘皮层的细胞外乙酰胆碱水平,改善认知功能,逆转慢性脑低灌注大鼠在目标识别任务中识别指数的下降。ARB 类药物能够直接作用于脑,由血管紧张素 II 诱导的脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 能够防止海马细胞死亡。Kishi T 等^[5]发现 ARB 类药物坎地沙坦、替米沙坦能够激活海马区的 BDNF,并使大鼠的认知功能相比对照组显著提高。Sharma 等^[6]使用醋酸去氧皮质酮 (deoxycorticosterone acetate, DOCA) 引起大鼠高血压及 VD。DOCA 显著减弱了乙酰胆碱介导的血管内皮舒张功能,此过程伴随着血清中硝酸盐减少和脑组织中氧化应激水平增加以及脑乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 活性的上升;替米沙坦和多奈哌齐治疗显著缓解了 DOCA 导致的学习记忆能力下降、内皮功能缺损以及各种生化指标的变化。

1.1.2 高同型半胱氨酸血症、糖尿病的药物治

Sain 等^[7]通过高同型半胱氨酸血症制作 VD 大鼠模型。同型半胱氨酸造成大鼠学习记忆力下降,内膜功能缺损,血清硝酸盐、脑还原型谷胱甘肽 (reduced glutathione, GSH) 下降,硫代巴比妥酸反应物 (thiobarbituric acid reactive species, TBARS) 和 AChE 活性的上升。过氧化物酶增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ) 激动剂吡格列酮、罗格列酮显著改善了 VD 的认知障碍、内膜功能缺损及各项指标的变异。

Sharma 等^[8]使用链脲霉素 (streptozotocin, STZ) 导致大鼠糖尿病并引起继发的血管内皮功能缺损及痴呆。STZ 还导致了血糖升高、血清硝酸盐下降、脑组织的氧化应激 (超氧阴离子升高、TBARS 升高、GSH 降低) 和 AChE 上升。丁酸钠治疗可以缓解糖尿病导致的学习记忆能力、内皮功能的损伤以及各种生化指标的异常。

1.2 对症治疗

慢性脑低灌注 (chronic cerebral hypoperfusion, CCH) 已被确认是导致认知障碍的危险因素。Xi 等^[9]采用 2-VO 方法造成大鼠慢性脑低灌注,术后 12 周表现出空间学习及记忆能力下降。CCH 使氧化应激增加,可引起神经元损伤、胶质细胞增生和中枢胆碱功能障碍,共同导致认知障碍。因此,改善胆碱功能、抗氧化应激以及神经营养保护剂可能对治疗血管性痴呆有效。

1.2.1 胆碱酯酶抑制剂、胆碱能增强剂

胆碱能神经元传输功能下降可能导致了 AD 和 VD 中认知障碍的出现。Tayebati 等^[10]通过研究发现,相比正常血压大鼠,应用利斯的明治疗的自发性高血压大鼠 (SHR) 在额叶皮层、海马及纹状体显示了更明显的囊泡乙酰胆碱转运体 (vesicular acetylcholine transporter, VACHT) 反应活性升高。Tomassoni 等^[11]应用胆碱能增强药物—— α -甘磷酸胆碱治疗 SHR 4 周,结果显示 SHR 的额叶皮层、纹状体以及外周血淋巴细胞中的 VACHT 与胆碱摄取转运体 (choline uptake transporter, CHT) 的表达上升,并提高了 Ach 的合成与释放。提示这种化合物能够引起突触传递效率的提升。黄树其^[12]等利用 2-VO 建立大鼠 VD 模型,通过向 VD 大鼠侧脑室或腹部皮下注射促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 发现, EPO 能够上调海马 CA1 区域的胆碱乙酰转移酶 (choline acetyltransferase, ChAT) 表达水平,并可能因此改善 VD 大鼠的认知功能。以上结

果证明了 AChEI 及胆碱能增强剂可以增加 VD 动物胆碱能神经传输,从而改善认知功能。

1.2.2 抗氧化应激与细胞凋亡药物

褪黑素具有抗氧化特性,通过降低氧化应激反应以及应激蛋白表达对脑缺血-再灌注损伤有保护作用。Ozacmak 等^[13]通过 2-VO 造成大鼠的慢性脑低灌注,并观察到海马区广泛的神经元缺失。与缺血组对比,褪黑素治疗可以恢复超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、GSH 以及热休克蛋白诱导的正常水平。组织病理学分析也证实了褪黑素对慢性脑低灌注诱导的神经元形态改变的保护作用。

硫化氢(H_2S)是一种气体信使并且在中枢神经系统中具有十分重要的神经调节作用。Zhang 等^[14]通过双侧颈总动脉、椎动脉短暂闭塞建立大鼠 VD 模型,并由腹腔注射硫化氢供体硫氢化钠。硫氢化钠显著提升了大鼠学习记忆功能,并显著提高了 Bcl-2/Bax 比值。结果提示硫化氢能通过抑制凋亡缓解血管性痴呆造成的神经损伤。内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激被认为在脑缺血再灌注损伤中起到重要的介导作用。Wu 等^[15]通过大鼠中动脉闭塞(MCAO)建立局灶缺血/再灌注大鼠模型,同时给予生松素(pinocembrin)治疗。结果显示生松素能够显著减少 MCAO 大鼠的神经功能缺损、梗死体积和神经元凋亡,且明显改变了 ER 应激蛋白的表达水平。这提示生松素可以通过减轻 ER 应激诱导的细胞凋亡改善脑缺血损伤导致的认知障碍。Zhang 等^[16]在 MCAO 再灌注前后分别通过大鼠尾静脉注射人参皂苷及尼莫地平。结果与 VD 对照组相比,人参组和尼莫地平组的 BCL-2、HSP70 表达水平升高,而 BAX 和 P53 表达水平降低。提示人参皂苷及尼莫地平可能通过调节凋亡相关蛋白的表达发挥了抗凋亡相关机制,从而提升了 VD 大鼠的记忆功能。

1.2.3 神经营养与保护剂

丁苯酞是一种从中国水芹中提取的化合物并被用于卒中的治疗。Zhang 等^[17]通过双侧颈总动脉横断造成 SHR 及对照组大鼠慢性脑缺血。丁苯酞治疗后的大鼠在 Morris 水迷宫实验中的表现有明显提升。在鸡胚绒毛尿囊膜化验中,丁苯酞使得生长因子、VEGF、VEGF 受体表达增多。这提示丁苯酞可能通过促进血管再生减轻血管性痴呆导致的认知障碍。

Han 等^[18]通过实验证实小麦的水提取物及其中一些成分如树胶醛糖、阿拉伯木聚糖,通过保护髓鞘及抑制星形细胞激活对抗血管性痴呆病变。Gagamjungjihwan(GJ)是由 5 种草药(高丽参、石菖蒲等)煎熬制成的药剂。GJ 和吴茱萸(*frustus euodiae*, FE)已被广泛用于脑缺血的治疗。Lee 等^[19]通过研究发现 GJ 和 FE 的预处理使得 Morris 水迷宫实验中大鼠的逃避潜伏期缩短并减少了海马区的胆碱能神经元的缺失,由此能够对缺血导致的神经元和认知功能损伤起到保护作用。川芎内酯(ligustilide, LIG)是中药当归的主要亲脂成分,有研究显示川芎内酯对永久性和一过性的局部脑缺血有神经保护作用。Feng 等^[20]通过 2-VO 造成了大鼠脑低灌注,在 LIG 治疗 7 d 后 2-VO 大鼠水迷宫实验的逃避潜伏期显著降低,目标象限停留时间增加。此外,LIG 还减少了 2-VO 大鼠顶叶皮质和海马区的神经元损失、凋亡以及树突损伤,抑制了星形胶质细胞激活、增生。

1.2.4 生长因子与组胺

生长激素及类胰岛素生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF-1)被认为是哺乳动物脑组织正常发育所必须的因子^[21]。Gong 等^[22]使用 2-VO 模型,发现随着动脉闭塞时间的延长,大鼠学习记忆能力的损伤越发明显。与对照组相比,IGF-1、IGF-1 的 mRNA 以及磷酸化蛋白激酶(p-Akt)表达在 2-VO 大鼠的海马区显著下降,这提示 IGF-1 与 p-Akt 水平的下调可能参与了 2-VO 之后学习与记忆能力的损伤。长期的生长激素和 IGF-1 替代治疗能够提升老年大鼠的学习、记忆能力,并可增加神经再生、血管密度以及葡萄糖利用率,改变了学习记忆相关脑区的 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体亚单位构成。这些激素减少了缺血缺氧损伤导致的细胞死亡。

碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是重要的促有丝分裂因子,也是细胞形态发生、分化的诱导因子,主要分布于神经元、神经胶质细胞、血管内皮细胞等部位。叶建新^[23]等通过 2-VO 制作 VD 大鼠模型,并对治疗组连续皮下注射 bFGF。5 周后检测大鼠海马区巢蛋白阳性细胞,发现治疗组巢蛋白阳性细胞数较 VD 组明显增多。结果提示 bFGF 能够诱导海马区产生巢蛋白阳性细胞,从而促进神经干细胞增殖及神经修复。

组胺在记忆与学习方面发挥着重要作用,VD 患者脑内组胺转运障碍已被证实。Stasiak 等^[24]在 2-VO VD 大鼠模型中注射单胺氧化酶抑制剂 B-PF9601N 或 AChEI 类药物它克林,结果显示 PF9601N 或它克林治疗均能改善大鼠的工作记忆,而停药后记忆改善的趋势也随之中止。这提示 VD 与组胺系统功能障碍有关,单胺氧化酶抑制剂 B-PF9601N 能够改善 VD 引起的认知功能障碍。

2 非药物治疗

2.1 远程缺血预适应

Hu 等^[25]通过对 MCAO 大鼠进行远程缺血预适应(remote ischemic preconditioning, RIPC)处理,发现 RIPC 对局部缺血-再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤导致的空间学习能力及记忆力下降有改善作用。研究者发现 I/R + RIPC 组海马 CA1 区的乙酰胆碱转移酶阳性细胞显著多于 I/R 组。缺血导致的学习记忆力缺损与海马 CA1 区神经元的坏死密切相关。由此可以推断,RIPC 能显著改善 MCAO 造成的大鼠海马 CA1 区胆碱能神经元功能障碍,从而减轻缺血损伤造成的认知障碍。此外,RIPC 对 2-VO 造成的认知功能下降也具有保护作用。Xu 等^[26]在 2-VO 之前对预适应组大鼠进行 3 个循环的 RIPC,结果显示在 Morris 水迷宫实验中,模型组穿越平台区的频率较预适应组与对照组明显减少。预适应组大鼠海马区的 Bcl-2 水平有显著升高。模型组在术后 24 h 即表现出海马区细胞凋亡,而其他两组未检测到凋亡。实验结果提示 RIPC 可以保护 2-VO 造成的认知功能损害,Bcl-2 水平的变化也许是保护机制之一。

2.2 高压氧

Zhang 等^[27]发现与对照组相比,VD 大鼠在梨形皮质(piriform cortex, Pir)区域局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)减少、局部脑血容量(regional cerebral blood volume, rCBV)升高、平均通过时间(mean transit time, MTT)减慢。但经过高压氧治疗后出现了 rCBF 升高、rCBV 减少、MTT 增快。此外,VD 大鼠的 Pir 区域巢蛋白表达升高,经过高压氧治疗后进一步增加。结果提示高压氧治疗可以提高脑血流供应并促进 VD 大鼠 Pir 区域的神经再生,从而对 VD 起到治疗作用。

2.3 针刺治疗

电针刺(electroacupuncture, EA)已被证实是治

疗 VD 的有效方法。p53 与 Noxa 在 VD 的病理过程中起到十分关键的作用,Zhu 等^[28]通过对 VD 大鼠进行百汇穴、大椎穴与肾腧穴电针刺治疗,发现 EA 可以提高记忆与学习能力,并且通过阻断 p53 和 Noxa 在 VD 大鼠海马 CA1 区域的表达防止锥体细胞的凋亡。Yang 等^[29]通过双侧颈总动脉闭塞/再灌注以及腹腔内注射硝普钠建立大鼠 VD 模型。经过大椎、百汇穴加温针刺治疗的大鼠,SOD 活性显著上升,AChE 活性明显下降。提示加温针刺可以有效抗脂质过氧化损伤、降低 VD 大鼠的 AChE 活性,并提高 VD 大鼠的学习、记忆能力。He^[30]通过改良的四血管阻断法建立大鼠 VD 模型,采用少冲穴、涌泉穴的电针刺治疗,结果显示与模型组相比,电针刺与药物治疗组的被动回避实验错误频率明显降低,脑组织及血清中一氧化氮(NO)水平的降低以及 SOD 活性的提高同样十分显著。这提示特定穴位的电针刺治疗具有抑制 NO 过度产生和增加自由基清除的功能,并可以改善 VD 大鼠的记忆损伤。

2.4 环境刺激

丰富环境(enriched environment, EE)治疗是一种充满各项新鲜事物的有效环境刺激,可以预防慢性脑低灌注导致的记忆障碍和 tau 蛋白过度磷酸化。Yao^[31]通过研究发现 EE 也许可以调控 tau 蛋白过度磷酸化,从而减轻 CCH 导致的认知损害。

2.5 康复训练

海马区的血红素氧合酶-1(hemeoxygenase-1, HO-1)通过参与一氧化碳的合成过程,对缺血脑组织起到保护作用。刘莉莉^[32]等通过 2-VO 方法制备 VD 大鼠模型,对康复组大鼠进行持续的平衡木、转棒、转笼、网屏训练,结果显示康复训练可以提高 VD 大鼠脑组织内 HO-1 mRNA 的表达,从而显著改善大鼠的学习、记忆能力。张辉^[33]等通过 2-VO 建立大鼠 VD 模型,Morris 水迷宫实验显示康复组大鼠较 VD 组有显著的空间学习记忆能力的改善,这可能与康复组大鼠海马区 NMDA 受体 1 的表达增加有关。

综上所述,目前对于血管性痴呆大鼠的治疗主要包括药物治疗与非药物治疗,其中既有已被广泛接受的治疗方法如调控血管病危险因素与胆碱酯酶抑制剂等,也涵盖了新的手段如远程缺血预适应、高压氧等。在非药物治疗领域,我国学者做了大量工作,并取得了良好的效果,尽管这些治疗方

法的作用机制仍需进一步研究,但已为 VD 治疗探索出更多的可行方法,并有望在临床药物治疗的基础上发挥重要的辅助作用。

参考文献:

- [1] Korczyn AD, Vakhapova V, Grinberg LT. Vascular dementia [J]. J Neurol Sci, 2012, 322: 2-10.
- [2] Ehrlich D, Humpel C. Chronic vascular risk factors (cholesterol, homocysteine, ethanol) impair spatial memory, decline cholinergic neurons and induce blood-brain barrier leakage in rats in vivo [J]. Journal of the Neurological Sciences, 2012, 322: 92-95.
- [3] Tayebati SK, Tomassoni D, Amenta F. Spontaneously hypertensive rat as a model of vascular brain disorder: microanatomy, neurochemistry and behavior [J]. Journal Of The Neurological Sciences, 2012, 322: 241-249.
- [4] Yamada K, Horita T, Takayama M, et al. Effect of a centrally active angiotensin converting enzyme inhibitor, perindopril, on cognitive performance in chronic cerebral hypo-perfusion rats [J]. Brain Research, 2011, 1421: 110-120.
- [5] Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan protects against cognitive decline via up-regulation of brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase B in hippocampus of hypertensive rats [J]. Journal Of Cardiology, 2012, 60: 489-494.
- [6] Sharma B, Singh N. Experimental hypertension induced vascular dementia: Pharmacological, biochemical and behavioral recuperation by angiotensin receptor blocker and acetylcholinesterase inhibitor [J]. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2012, 102: 101-108.
- [7] Sain H, Sharma B, Jaggi AS, et al. Pharmacological investigations on potential of peroxisome proliferators-activated receptor-gamma agonists in hyperhomocysteinemia-induced vascular dementia in rats [J]. Neuroscience, 2011, 192: 322-333.
- [8] Sharma B, Singh N. Attenuation of vascular dementia by sodium butyrate in streptozotocin diabetic rats [J]. Psychopharmacology, 2011, 215: 677-687.
- [9] Xi Y, Wang M, Zhang W, et al. Neuronal damage, central cholinergic dysfunction and oxidative damage correlate with cognitive deficits in rats with chronic cerebral hypoperfusion [J]. Neurobiology Of Learning And Memory, 2014, 109: 7-19.
- [10] Tayebati SK, Di Tullio MA, Amenta F. Effect of Treatment with the Cholinesterase Inhibitor Rivastigmine on Vesicular Acetylcholine Transporter and Choline Acetyltransferase in Rat Brain [J]. Clinical and experimental hypertension, 2004, 26: 363-373.
- [11] Tomassoni D, Catalani A, Cinque C, et al. Effects of cholinergic enhancing drugs on cholinergic transporters in the brain and peripheral blood lymphocytes of spontaneously hypertensive rats [J]. Current Alzheimer Research, 2012, 9: 120-127.
- [12] 黄树其, 牛富生, 邵福源. 促红细胞生成素对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区胆碱乙酰转移酶的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32: 3259-3261.
- [13] Ozacmak VH, Barut F, Ozacmak HS. Melatonin provides neuroprotection by reducing oxidative stress and HSP70 expression during chronic cerebral hypoperfusion in ovariectomized rats [J]. Journal of Pineal Research, 2009, 47: 156-163.
- [14] Zhang LM, Jiang CX, Liu DW. Hydrogen Sulfide Attenuates Neuronal Injury Induced by Vascular Dementia Via Inhibiting Apoptosis in Rats [J]. Neurochemical Research, 2009, 34: 1984-1992.
- [15] Wu CX, Liu R, Gao M, et al. Pinocembrin protects brain against ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress induced apoptosis [J]. Neuroscience Letters, 2013, 546: 57-62.
- [16] Zhang GZ, Liu A, Zhou Y, et al. Panax ginseng ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2008, 115: 441-448.
- [17] Zhang L, Lü L, Chan WM, et al. Effects of DL-3-n-butylphthalide on vascular dementia and angiogenesis [J]. Neurochemical Research, 2012, 37: 911-919.
- [18] Han HS, Jang JH, Jang JH, et al. Water extract of Triticum aestivum L. and its components demonstrate protective effect in a model of vascular dementia [J]. Journal Of Medicinal Food, 2010, 13: 572-578.
- [19] Lee B, Choi EJ, Lee EJ, et al. The Neuroprotective Effect of Methanol Extract of Gagamjungjihwan and Fructus Euodiae on Ischemia-Induced Neuronal and Cognitive Impairment in the Rat [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2011, 8: 1-9.
- [20] Feng Z, Lu Y, Wu X, et al. Ligustilide alleviates brain damage and improves cognitive function in rats of chronic cerebral hypoperfusion [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 144: 313-321.
- [21] Sonntag WE, Ramsey M, Carter CS. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and their influence on cognitive aging [J]. Ageing Research Reviews, 2005, 4: 195-212.
- [22] Gong X, Ma M, Fan X, et al. Down-regulation of IGF-1/IGF-1R in hippocampus of rats with vascular dementia [J]. Neuroscience Letters, 2012, 513: 20-24.
- [23] 叶建新, 林航, 穆军山, 等. bFGF 对血管性痴呆大鼠海马神经干细胞的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(11): 1-5.
- [24] Stasiak A, Mussur M, Unzeta M, et al. The central histamine level in rat model of vascular dementia [J]. Journal of physiology and pharmacology, 2011, 62: 549-558.
- [25] Hu X, Lu Y, Zhang Y, et al. Remote ischemic preconditioning improves spatial learning and memory ability after focal cerebral ischemia-reperfusion in rats [J]. Perfusion, 2013, 28: 546-551.
- [26] Xu T, Gong Z, Zhu WZ, et al. Remote ischemic preconditioning

- protects neurocognitive function of rats following cerebral hypoperfusion [J]. International Medical Journal Of Experimental And Clinical Research, 2011, 17: 299 – 304.
- [27] Zhang T, Yang QW, Wang SN, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy improves neurogenesis and brain blood supply in piriform cortex in rats with vascular dementia [J]. Brain Injury, 2010, 24: 1350 – 1357.
- [28] Zhu Y, Zeng Y. Electroacupuncture Protected Pyramidal Cells in Hippocampal CA1 Region of Vascular Dementia Rats by Inhibiting the Expression of P53 and Noxa [J]. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2011, 17: 599 – 604.
- [29] Yang XB, Kou ST, Zheng KS. Effect of warmth-promotion needling on cerebral SOD, MDA and AChE in vascular dementia rats [J]. Acupuncture Research, 2007, 32: 170 – 173.
- [30] He F. Influences of electro-acupuncture at related jing-well points in rats with vascular dementia [J]. Journal Of Traditional Chinese Medicine, 2012, 32: 238 – 242.
- [31] Yao ZH, Zhang JJ, Xie XF. Enriched environment prevents cognitive impairment and tau hyperphosphorylation after chronic cerebral hypoperfusion [J]. Current Neurovascular Research, 2012, 9: 176 – 84.
- [32] 刘莉莉, 刘合玉. 康复训练对血管性痴呆大鼠海马区血红素氧合酶-1 mRNA 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32: 99 – 101.
- [33] 张辉, 张昊昕, 张朝东. 康复训练对血管性痴呆大鼠认知障碍影响的 NMDAR1 机制 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27: 949 – 951.

[修回日期] 2014-06-11