

基于临床病症特点的慢性脑缺血动物模型分析

项丽玲, 李艳, 曹利华, 苗明三(河南中医药大学, 河南 郑州 450046)

摘要: 慢性脑缺血是临床常见病、多发病, 也是血管性痴呆、阿尔茨海默病等多种神经系统疾病共同的病理基础。本文基于慢性脑缺血的中西医临床病症特点, 对现有的慢性脑缺血动物模型进行归纳与总结, 并对动物模型与临床病症特点的吻合度具体评价, 分析其优缺点及应用前景。目前关于慢性脑缺血模型建模方法主要有血管闭塞法、动静脉瘘及控制血管直径法, 其中属血管闭塞法中的双侧颈总动脉结扎模型是慢性脑缺血最常用的模型。由于每一种模型均存在一定的优势和局限性, 因此构建一种理想的慢性脑缺血动物模型, 对于本病的病理机制研究和临床治疗及其并发症的防治均具有重大意义。

关键词: 慢性脑缺血; 临床病症; 动物模型; 优缺点; 评价指标

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021) 01-0093-06

doi: 10.19378/j. issn. 1003-9783.2021.01.013

Animal Model Analysis on Chronic Cerebral Hypoperfusion Based on Clinical Symptom Characteristics

XIANG Liling, LI Yan, CAO Lihua, MIAO Mingsan (Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046 Henan, China)

Abstract: Chronic cerebral hypoperfusion is a common clinical disease and frequently-occurring disease, and it is also the common pathological basis of many neurological diseases, such as vascular dementia and Alzheimer's disease. This article summarizes the existing animal models based on the characteristics of Chinese and western medicine clinical symptoms of chronic cerebral hypoperfusion, and evaluates the goodness of fit between the animal model and clinical symptoms, analyzes its advantages and disadvantages and application prospects. At present, the methods for modeling of chronic cerebral hypoperfusion include vascular occlusion method, arteriovenous fistula and vascular diameter-controlled method, bilateral common carotid artery occlusion model is the most commonly used model of chronic cerebral hypoperfusion. Because each model has certain advantages and limitations, the establishment of an ideal animal model of chronic cerebral hypoperfusion is of great significance for the study of the pathological mechanism and the clinical treatment and prevention of its complications.

Keywords: chronic cerebral hypoperfusion; clinical symptoms; animal models; advantages and disadvantages; evaluation index

慢性脑缺血 (chronic cerebral hypoperfusion, CCH) 又称作慢性脑供血不足、慢性脑低灌注、慢性脑血管功能不全、慢性脑动脉硬化症等。主要是由于各种原因引起的脑血管狭窄和(或)低灌注, 使脑部长期血流灌注不足, 导致认知或神经功能障碍, 引发多种神经系统疾病的发生, 如血管性痴呆

(Vascular dementia VD)、Bins wanger 病、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 等认知功能障碍性疾病^[1]。长期脑血流低灌注在痴呆的发病进程中的作用逐渐被重视, 因此越来越多的研究者通过建立慢性脑缺血模型进行血管性痴呆及阿尔茨海默病的研究^[2]。关于慢性脑供血不足 (Chronic cerebral circulatory

收稿日期: 2020-07-01

作者简介: 项丽玲, 女, 博士研究生, 研究方向: 中药药理学。Email: xiangliling168@163.com。通信作者: 苗明三, 男, 博士, 教授, 研究方向: 中药药理教学与研究。Email: miaomingsan@163.com。

基金项目: 国家重大新药创制项目(2017ZX09301071); 国家国际合作基地项目[国科外函(2016)65 号]; 中原学者项目(162101510003)。

insufficiency, CCCI)概念最早是由日本医学家于1991年在脑卒中学会正式提出并不断完善,定义慢性脑供血不足是大脑整体水平的血流量 $<40\sim 60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 100\text{ g}^{-1}$ 脑组织,从而导致脑功能障碍,而非局限性的脑缺血^[3]。临床上慢性脑缺血性疾病人群多为中老年人,常见症状有头痛、头晕、头沉、失眠、记忆力及认知功能下降等,甚至出现精神症状。其头颅CT(Computed Tomography, CT)及核磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)检查无异常发现,且未出现神经缺损定位体征,使临床诊断与治疗具有相当的难度^[4]。由于慢性脑缺血具有较长的可干预期且是可逆的,若在早期实现识别及干预,可有效阻碍疾病的进一步发展,并减少脑血管相关病症的出现^[5]。因此,亟需开展对慢性脑缺血动物模型的深入研究。

1 慢性脑缺血的病因病机

1.1 西医病因病机 目前关于慢性脑缺血的发病机制尚不完全清楚,现已提出有多种因素影响慢性脑缺血的血流灌注量,增加对该疾病的易感性或促进疾病进展^[6]。慢性脑缺血主要病因归为以下3类^[7-10]:(1)脑血管因素:主要包括继发于多种因素(动脉硬化,动脉炎,动脉狭窄、烟雾病、动静脉畸形等)的椎体或颈动脉系统中的血管痉挛、狭窄或闭塞;(2)心血管因素:例如长期高血压或低血压,以及由心力衰竭和心律不齐引起的脑灌注不足;(3)全身性疾病:高血脂、糖尿病、慢性阻塞性肺通气障碍、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合症、贫血、血液成分异常、慢性一氧化碳中毒,吸烟和肥胖症等。而在临床上慢性脑缺血主要病因是动脉粥样硬化狭窄,尤其是颅内狭窄,其患病率远高于颅外狭窄,据统计颅内动脉闭塞性疾病的病发率为37.5%,而颅外颈动脉闭塞性疾病为4.9%^[11]。

1.2 中医病因病机 中医学认为慢性脑缺血以气血、阴阳为虚,风火、痰瘀为实,呈现出本虚标实、虚实交杂的特征^[12]。慢性脑缺血患者多属中老年人,体虚脏腑功能衰退,气血运行不畅易成血瘀,脉络瘀阻,不通则痛,故症状可见头痛;病程漫长,久病虚耗致气血亏虚,气血亏虚不能上荣头面,则有头晕、头痛、头昏沉。气虚不能行水,使津液内聚成痰,痰浊遇外邪引动则病情反复发作;痰浊日久易夹瘀,致痰瘀互结,阻滞脉道,血行受阻,使脑脉有失濡养而成眩晕。故“气虚血瘀”及痰证是慢性脑缺血的主要病因病机^[13],因而中医治疗以补气活

血、逐瘀通络疗法为主。

2 慢性脑缺血的临床特点分析

2.1 西医诊断标准 临床上慢性脑缺血患者通常主诉运动或感觉功能障碍,认知能力下降以及精神或情绪异常等,其发病隐匿,早期症状不典型,且无特异性临床表现,CT等影像学诊断均无血管性或其他脑器质性病变的明确提示,导致临床上的诊断较困难。目前国际上多采用2000年日本卒中会议确定的诊断标准^[14],具体参照表1。基于脑动脉系统的参与,慢性脑缺血进一步分为2个亚型,分别是前循环和后循环的慢性脑缺血,两者之间在表现症状、临床评估和诊断测试方面存在一些差异,具体见表2。

表1 慢性脑缺血诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria for chronic cerebral hypoperfusion

指标	临床表现
核心症状	①有头晕、头痛、头重、眩晕、记忆力下降等自觉症状 ②有支持脑动脉粥样硬化的证据,如伴有高血压、眼底动脉硬化改变或可闻及脑灌注动脉的血管杂音 ③无大脑局灶损害体征 ④脑循环测定显示脑血流减低 ⑤头部CT/核磁共振(MRI)检查无血管性器质性脑改变(梗死、萎缩、白质疏松等) ⑥排除其他疾病导致的上述自觉症状 ⑦数字减影血管造影或经颅多普勒超声提示脑灌注动脉有闭塞或狭窄改变 ⑧原则上年龄 >45 岁
附加症状	①麻木,工作能力和记忆力受损,难以吸收新信息 ②疲劳,整日昏昏欲睡 ③烦躁,注意力不集中,睡眠障碍,焦虑和沮丧 ④脸、手和脚单侧麻木 ⑤恶心、呕吐和血压波动 ⑥突然但视力短暂丧失 ⑦视力模糊以及其他运动或感觉缺陷

注:在判断与临床吻合度时,符合核心症状一项为8.75%,总占比70%;附加症状一项为4.3%,总占比30%

表2 慢性脑缺血亚型诊断

Table 2 Diagnosis of chronic cerebral hypoperfusion subtypes

类型	临床表现
前循环慢性脑缺血	①无明确的局部神经系统体征 ②无阳性原始反射(如吮吸反射或掌chin反射)和主动性腱反射等 ③伴或不伴腔隙性梗塞,轻度脑萎缩和神经影像学上的WML ④目标动脉位于颈内动脉系统中,前脑功能障碍是主要临床表现
后循环慢性脑缺血	①椎基底动脉异常,如动脉粥样硬化、狭窄和扩张 ②有无脑干或小脑梗塞对神经影像学检查 ③目标动脉位于椎基底动脉系统,主要临床表现是后循环缺血相关症状

2.2 中医证候特点分析 在中医学里并没有慢性脑缺血这个病名,该病被归属于“眩晕”或“头痛”范

畴，本虚以气血、阳虚居多，痰浊为标实，病属虚实夹杂^[15]。有学者认为慢性脑缺血基本病机多为肾精亏虚、肝阳偏亢及血瘀痰阻^[16]。目前对该病的分型证候及诊断标准研究资料较少，对于慢性脑缺血的中医诊断以及辨证论治等尚无统一标准。慢性脑缺血主要有气虚、痰浊、血瘀、肝阳及肾虚 5 个证候要

素，慢性脑缺血既有单一证候要素，也可有 2 个、3 个或以上证候要素组合类型，临床上 2 个证型组合规律中，属气虚痰浊复合证最多，3 个证候组合属气虚、痰浊、血瘀出现频率居多^[17]，具体分型证候见表 3。

表 3 慢性脑缺血中医分型证候

Table 3 Traditional Chinese Medicine types in the classification of chronic cerebral hypoperfusion

辨证分型	主症	次症	舌脉
气虚	气短，乏力，神疲，自汗，头昏目花，懒言	心悸，面色少华，神识呆滞，语言不利，失眠，血压偏低，易出虚汗	①舌苔薄白；②脉弱
痰浊	头痛、头晕，头重，痰多粘稠，失眠，耳鸣	体胖，面色萎黄，胸闷，身体沉重，精神不振，恶心，纳呆，倦怠乏力	①舌苔白腻；②脉滑
血瘀	头痛固定或刺痛，肢体麻木，头晕目眩，神疲，气短	面色有瘀斑，记忆力差，失眠	①舌青紫、紫暗或有瘀斑、瘀点；②脉涩
肝阳	头晕，头胀痛，烦躁易怒	眼睛昏花，视物模糊，伴有焦虑	①舌质红；②脉弦
肾虚	头晕头痛，腰酸膝软，遗精滑泄，耳鸣耳聋，发落	健忘，五心烦热，肢冷	①舌淡；②脉沉

3 慢性脑缺血动物模型研究现状分析

3.1 模型动物的选择 常用的慢性脑缺血模型一般选用与人体结构、功能、代谢及疾病特征相似的动物，有大鼠、小鼠、家兔、犬、猴等^[18]。其中以鼠类研究居多，而兔、犬等大型动物研究较少，一般选择雄性动物。鼠的脑血管解剖接近人类，血管性损伤部位恒定，存活率高，价格低廉。常用品系大鼠有完整的 Willis 环，在双侧颈总动脉结扎后能够提供不间断血流，保证脑部血流供应。而小鼠后交通动脉不完整，与人的脑血管解剖结构差异相对较大，因此小鼠模型应用不多。

3.2 造模方法及临床吻合度 慢性脑缺血的发病机制目前还不是很明确，现有学说主要有血管因素学说、血液成分异常学说、血流动力学改变等假说^[8]。脑长期慢性缺血会随着脑血流和脑代谢的不断下降，继之出现一系列脑机能改变及病理损伤，如脑机能方面涉及记忆力下降、认知功能障碍等；病理损伤如海马神经元损伤及丢失、皮质梗死、脑白质病变及胶质细胞的激活、血脑屏障的破坏等^[19]。这些病理变化主要是由以下细胞动态平衡异常引起的：神经细胞凋亡、氧化应激、免疫炎性反应、神经递质系统功能紊乱、能量代谢障碍、线粒体功能及突触异常等，均与认知功能障碍的形成密切相关^[6]。目前已建立多种慢性脑缺血动物模型，其中永久性结扎双侧颈总动脉模型是研究慢性脑缺血、血管性痴呆及阿尔茨海默病最常用的模型^[18]。现对已有的动物模型进行分析，具体见表 4。

3.3 评价指标 慢性脑缺血动物模型评判指标通常有以下几类^[20-21]：(1)认知功能检测：Morris 水迷宫、Y 迷宫、多重 T 迷宫、新物体识别实验、跳台实验、穿梭箱训练、八臂辐射迷宫、旷场实验、强迫游泳等，对模型动物进行学习记忆能力及探索能力的检测与评价。(2)脑组织病理变化：观察造模后的动物脑组织神经元形态和结构是否被破坏，如是否有皮质萎缩、神经元变性、胶质细胞增生等。(3)脑部平均血流灌注量：造模后血流急剧下降，后期脑部处于低灌注血流，通过检测造模前后平均血流灌注量，可用于评判模型质量及药效。(4)脑电图 (Electroencephalogram, EEG)：在脑血流量减少尚未引起细胞结构改变时即可出现电生理活动异常。

4 讨论

慢性脑缺血已被列入 2015 年中国脑血管疾病分类，是多种原因引起的临床综合征，导致微循环障碍、脑灌注改变、受累的区域和部位及临床表现等可能存在不同^[4]。临床上慢性脑缺血患者长期缺血缺氧会导致各种非典型的脑功能障碍，主要是由于慢性脑缺血导致脑组织结构异常，如白质疏松、皮质萎缩、神经元变性与脱失、胶质细胞增生与活化等病理变化，促进了认知功能障碍的发生与发展，最终引发老年痴呆^[30]。据报道^[31-32]，长期的脑低灌注是引发脑小血管病最主要的发病因素，具体机制与血管内皮受损引起血脑屏障破坏、神经胶质细胞激活、少突胶质细胞凋亡等因素有关。临床在治疗上

表 4 慢性脑缺血动物模型特点分析

Table 4 Characteristics analysis of chronic cerebral hypoperfusion animal models

动物模型	造模方法	造模原理	动物	优缺点评价	评价指标	符合西医临床特点吻合度及应用
2-VO (2-vessel occlusion) 阻塞模型 ^[22]	永久性结扎双侧颈总动脉 (common carotid arteries, CCA) 以诱导前脑慢性低灌注	血管闭塞法	大鼠/小鼠/比格犬/家兔	优点: 操作简单方便, 缺血确切, 缺血程度相同, 有较好可比性, 重复性好 缺点: 结扎后急性缺血明显, 死亡率较高, 视功能受损及视神经萎缩, 自发活动的昼夜节律颠倒	(1)(2)(3)(4)	符合核心症状①②③④⑤⑥⑦, 附加症状①②③⑥⑦, 吻合度 82.75%, 已广泛应用
2-VO 分次阻塞模型 ^[23]	第一次结扎一侧 CCA, 间隔 1 周后再结扎对侧 CCA		大鼠/小鼠/比格犬/家兔	优点: 避免了术后脑急剧缺血, 缺血较温和; 与临床慢性脑缺血更为相似 缺点: 两次手术较为复杂, 创伤大, 易感染	(1)(2)(3)(4)	符合核心症状①②③④⑤⑥⑦, 附加症状①②③⑥⑦, 吻合度 82.75%, 应用广泛
右单侧颈总动脉阻塞模型 ^[24]	仅结扎右侧 CCA		小鼠	优点: 死亡率非常低, 可保证脑血流量持续轻度降低 缺点: 模型成功率低, 稳定性差, 与临床情况有一定差别	(1)(2)(3)(4)	符合核心症状①③④⑤⑥⑦, 附加症状①③④⑥⑦, 吻合度 74%, 已广泛应用较多
3-VO 阻塞模型 ^[25]	结扎双侧 CCA 及一侧椎动脉		大鼠/比格犬/家兔	优点: 有效降低急性脑缺血程度, 更适合急性脑缺血的研究 缺点: 创伤大, 易感染, 椎动脉闭塞致脑干供血减少, 易抑制生命中枢	(1)(2)(3)(4)	符合核心症状①②④⑤⑥⑦, 附加症状①③⑤⑥⑦, 吻合度 69.7%, 应用不多
双侧颈内动脉阻塞模型 ^[18]	结扎双侧颈内动脉		大鼠/小鼠	优点: 缺血较温和, 无视觉功能损害, 明显提高生存率 缺点: 操作过程复杂, 难度高	(1)(2)(3)(4)	符合核心症状①③④⑤⑥⑦, 附加症状①②③, 吻合度 65.4%, 应用不多
4-VO 分次阻塞模型 ^[26]	分次结扎法: 第一次结扎一侧 CCA, 电凝对侧椎动脉, 一周后, 同样方法阻塞对侧 CCA 和椎动脉		大鼠/比格犬/家兔	优点: 脑血流量能持续降低, 血流量趋于稳定 缺点: 需电凝椎动脉, 操作难度高, 需要一定显微外科技巧, 创伤大, 易感染, 椎动脉闭塞致脑干供血减少, 易抑制生命中枢, 死亡率高	(1)(2)(3)(4)	符合核心症状①②④⑥⑦, 附加症状①②③⑤⑥⑦, 吻合度 69.55%, 应用不多
头臂干联合左侧颈总动脉阻塞模型 ^[27]	采用微侵袭胸腔外先闭塞头臂干, 同时结扎左侧颈总动脉		大鼠	优点: 前后循环均阻断, 缺血确切, 稳定性好 缺点: 操作复杂, 难度高, 创伤大	(1)(2)(3)(4)	符合核心症状①④⑤⑦, 附加症状①③④⑤⑥⑦, 吻合度 60.8%, 应用少
颈动静脉瘘模型 ^[28]	近末端结扎右侧颈内动脉和颈外静脉	动静脉瘘法	大鼠	优点: 术后脑缺血温和, 易可导致脑缺血, 符合人脑动静脉畸形血流动力学特征 缺点: 操作过程复杂, 引流静脉压升高导致局部脑组织灌注回流障碍, 实用价值未知	(1)(2)(3)(4)	符合核心症状①④⑤⑥⑦, 附加症状①②③④, 吻合度 60.95%, 应用较少
微线圈模型 ^[8]	内径为 0.16~0.22 mm 的微线圈进行双侧 CCA 闭塞	控制血管直径法	小鼠	优点: 可控性强, 对视神经通路影响小 缺点: 脑血流量降低过快, 模型不稳定, 对脑皮质损伤较轻	(1)(2)(3)(4)	符合核心症状①②③④⑤⑥⑦, 附加症状①②⑥⑦, 吻合度 78.45%, 应用多
控制血管直径模型 ^[29]	双侧 CCA 与注射器针头系紧后拔出针头以减小血管直径		大鼠/小鼠	优点: 脑血管完整性好, 损伤小, 可定量控制血管狭窄程度 缺点: 血流变化不稳定, 差异性大, 重复性差	(1)(2)(3)(4)	符合核心症状①③⑤⑥⑦, 附加症状①②③⑦, 吻合度 60.95%, 应用少

注: 慢性脑缺血动物模型评价指标 (1)、(2)、(3)、(4) 类代表“3.2”项部分内容。吻合度根据与临床症状吻合度的高低分类, 较高吻合度: 西医 ≥80%; 一般吻合度: 西医 ≥60%; 低吻合度: 西医 <50%

主要以促进循环、扩张血管、改善认知功能及脑保护为主, 其中治疗认知功能损伤的药物有胆碱酯酶抑制剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、钙离子拮抗剂等^[8]。由于慢性脑缺血病因复杂, 对机体引起的危害多样, 目前还没有针对性强的防治药物。

目前永久性结扎双侧颈总动脉模型(2-VO)已广泛应用于慢性脑缺血、血管性痴呆及阿尔茨海默病的研究领域中。2-VO 阻塞模型有效揭示了长期慢性缺血引起的学习和记忆、脑血流量、能量代谢和神经病理学的变化, 被认为是造成慢性脑低灌注及白质损伤最常用的模型, 与慢性脑缺血临床病症特点更为接近^[33], 适合应用于长期慢性脑缺血研究; 其劣

势主要是前期为急性缺血, 血流灌注量减少了 70% 以上, 与慢性脑缺血长期的慢性脑低灌注不太吻合, 对脑组织造成的急性损伤较为严重, 死亡率也较高^[2]; 同时也阻断了眼动脉血流, 明显损伤视功能, 因而会影响行为学的检测结果。对视觉系统功能有严格要求的, 可建议采用双侧颈内动脉结扎法, 但此种模型的缺点是操作难度较大, 易损伤颈动脉窦, 目前应用不多。另外同时结扎 CCA, 血压容易迅速升高, 对心脏造成较重负担。后期通过改良版的 2-VO 分次阻塞模型能够有效避免这些劣势, 通过间隔 1 周分次结扎双侧 CCA, 避免了双侧 CCA 同时结扎引发的动物呼吸功能障碍, 能够有效降低

动物死亡率,在麻醉时可采用异氟烷吸入法,明显减轻水合氯醛、巴比妥类药物给动物带来的各种副作用^[23],同时应注意两次手术引起的伤口感染。3-VO 及 4-VO 结扎法缺血量急剧减少,更适合急性全脑缺血性疾病损伤的研究,且因手术操作难度高、死亡率较高,应用不多。右单侧 CCA 结扎模型与临床中单发血管狭窄所致的慢性脑缺血更为接近,适用于研究慢性脑缺血脑白质损伤、炎症反应以及认知障碍等方面,对于皮质下缺血性痴呆的病理生理学机制有较高研究价值^[34]。有学者甚至采用老年动物(12 月龄大鼠/小鼠)进行慢性脑缺血研究,此模型可以明显表现出类似于人类疾病的认知和神经病理变化,但造模耗时过长,稳定性差,个体差异较大,应用较少^[25]。文献中其他模型相关报道较少,应用范围较为局限,还有待于进一步研究。

关于慢性脑缺血现有的动物模型造模方法种类较多,却只能单方面体现出慢性脑缺血某一个类型的临床病症,如仅仅通过单纯降低脑血流量去复制模型,无法准确阐明人类慢性脑缺血的病因。然而慢性脑缺血患者临床表现情况非常复杂,可能并不局限于单一疾病。大多数慢性脑缺血患者通常会伴有其他一些潜在的慢性疾病,如高血压、糖尿病、高脂血症及动脉硬化,因此可通过将 2-VO 模型与其他慢性疾病相结合来模拟临床环境,从而开发出复合型动物模型,从而使研究的数据能够在临床上更具有价值。Kitamura 等^[35]开发出的具有慢性脑供血不足合并自发性高血压的大鼠模型,此模型能够更好地体现出临床上脑低灌注合并高血压患者白质病变的损伤进程,非常有助于探索慢性脑供血不足中脑白质病变的发病机制。Kwon 等^[36]建立了伴有双侧 CCA 闭塞的 II 型糖尿病模型,研究发现慢性脑缺血与糖尿病之间存在不利的相互作用,表明糖尿病等代谢性疾病可能会加剧慢性脑缺血大鼠模型的认知功能障碍。Choi 等^[37]通过建立双侧 CCA 狭窄的阿尔茨海默氏病(AD)转基因小鼠模型,发现脑灌注不足可显著加重认知障碍与脑白质损伤,促进淀粉样蛋白 β 的沉积。复合型动物模型在一定程度上更能体现出临床症状变化,与人类慢性脑缺血的病理学改变较为接近,对进一步研究慢性脑缺血复杂的病理生理机制及其防治具有重大意义。今后的慢性脑缺血模型造模方法可通过结合临床病症特点,建立更能反应人类慢性脑缺血病理生理变化的复合型动物模型,丰富慢性脑缺血模型病理机制相适应的评价

指标。如前所述的慢性脑缺血+高血压、慢性脑缺血+糖尿病、慢性脑缺血+阿尔茨海默病及慢性脑缺血+抑郁症等复合型模型,与临床慢性脑缺血实际情况更为接近,可紧密结合慢性脑缺血发病的各种病因病机,深入挖掘潜在的病发机制。

参考文献:

- [1] AUCHTER A M, BARRETT D W, MONFILS M H, et al. Methylene blue preserves cytochrome oxidase activity and prevents neurodegeneration and memory impairment in rats with chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 130.
- [2] DUNCOMBE J, KITAMURA A, HASE Y, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia [J]. *Clin Sci(Lond)*, 2017, 131(19): 2451-2468.
- [3] 冯加纯. 重视慢性脑缺血的研究[J]. *中国脑血管病杂志*, 2009, 6(12): 617-619.
- [4] 梁辉, 孔敏. 慢性脑缺血的认识现状与展望[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(7): 673-675.
- [5] SAFOURIS A, HAMBYE A S, SCULIER C, et al. Chronic brain hypoperfusion due to multi-vessel extracranial atherosclerotic disease: a potentially reversible cause of cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43: 23-27.
- [6] CIACCHARELLI A, SETTE G, GIUBILEI F, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: An undefined, relevant entity[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 73: 8-12.
- [7] BURATTI L, BALUCANI C, VITICCHI G, et al. Cognitive deterioration in bilateral asymptomatic severe carotid stenosis[J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2072-2077.
- [8] ZHOU D, MENG R, LI S J, et al. Advances in chronic cerebral circulation insufficiency[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(1): 5-17.
- [9] VAGAL A S, LEACH J L, FERNANDEZ-ULLOA M, et al. The acetazolamide challenge: techniques and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(5): 876-884.
- [10] ZHANG J, LIU Y, ZHENG Y, et al. TREM-2-p38 MAPK signaling regulates neuroinflammation during chronic cerebral hypoperfusion combined with diabetes mellitus[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 2.
- [11] WANG Y, ZHAO X, LIU L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese intracranial atherosclerosis (CICAS) study[J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 663-669.
- [12] 黄海量, 吕征, 臧运华, 等. 现代中医临床文献中慢性脑供血不足方剂组方规律研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(7): 968-969.
- [13] 刘忠琴, 马生存. 补阳还五汤加味治疗气虚血瘀型慢性脑供血不足患者的临床效果[J]. *智慧健康*, 2019, 5(14): 104-105.

- [14] 近藤. 無症状性脳血管病変への対応頸動脈病変の治療[J]. 日内会雑誌, 2000, 86(4): 781.
- [15] 李莉, 王祖红, 易荣, 等. 温阳通督法治疗慢性脑供血不足的随机对照研究[J]. 中医药导报, 2018, 24(15): 92-93.
- [16] 李楠楠, 陈志刚, 孟繁兴, 等. 慢性脑供血不足中医证候学特点研究[J]. 中国医药导报, 2018, 15(36): 135-139.
- [17] 黄彬森. 慢性脑缺血中医证候规范化研究[J]. 河南中医, 2012, 32(9): 1244-1245.
- [18] 王丽晔, 陈志刚, 罗玉敏. 动物慢性脑缺血模型的研究现状[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(4): 67-73.
- [19] HUANG J, LI J, FENG C, et al. Blood-brain barrier damage as the starting point of leukoaraiosis caused by cerebral chronic hypoperfusion and its involved mechanisms: effect of agrin and aquaporin-4[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 2321797.
- [20] DU S Q, WANG X R, XIAO L Y, et al. Molecular mechanisms of vascular dementia: what can be learned from animal models of chronic cerebral hypoperfusion? [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(5): 3670-3682.
- [21] 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.
- [22] VIDYANTI A N, HSIEH J Y, LIN K J, et al. Role of HMGB1 in an animal model of vascular cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 2176.
- [23] SU S H, WU Y F, LIN Q, et al. URB597 protects against NLRP3 inflammasome activation by inhibiting autophagy dysfunction in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 260.
- [24] 高兴, 向涛. 双侧颈总动脉结扎建立大鼠慢性脑缺血模型方法的改良[J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, 41(5): 836-838.
- [25] YOSHIKAZI 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.
- [26] 刘晖, 章军建, 张磊. 改良型三血管结扎慢性脑缺血模型大鼠的行为学评价[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2009, (11): 966-969.
- [27] REVUELTA J M, ZAMARRÓN Á, FORTES J, et al. Experimental rat model of chronic cerebral hypoperfusion-reperfusion mimicking normal perfusion pressure breakthrough phenomenon[J]. Neurocirugia (Astur), 2020, 31(5): 209-215.
- [28] DIAS FIUZA FERREIRA E, VALÉRIO ROMANINI C, CYPRIANO P E, et al. Sildenafil provides sustained neuroprotection in the absence of learning recovery following the 4-vessel occlusion/internal carotid artery model of chronic cerebral hypoperfusion in middle-aged rats[J]. Brain Res Bull, 2013, 90: 58-65.
- [29] HORECKY 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.
- [30] 周振华, 陈康宁, 周宇, 等. 可控制狭窄程度的鼠颈动脉狭窄模型建立及认知功能改变[J]. 中国临床康复, 2004, 8(28): 6052-6054.
- [31] DING J, ZHOU D, LIU C, et al. Normobaric oxygen: a novel approach for treating chronic cerebral circulation insufficiency[J]. Clin Interv Aging, 2019, 14: 565-570.
- [32] 刘品一, 黄丽丽, 徐运. 脑小血管病和脑微循环研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(2): 132-142.
- [33] IHARA M, YAMAMOTO Y. Emerging evidence for pathogenesis of sporadic cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2016, 47(2): 554-560.
- [34] WANG J, YANG C, WANG H, et al. A new rat model of chronic cerebral hypoperfusion resulting in early-stage vascular cognitive impairment[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 86.
- [35] JIWA N S, GARRARD P, HAINSWORTH A H. Experimental models of vascular dementia and vascular cognitive impairment: a systematic review[J]. J Neurochem, 2010, 115(4): 814-828.
- [36] KITAMURA A, SAITO S, MAKI T, et al. Gradual cerebral hypoperfusion in spontaneously hypertensive rats induces slowly evolving white matter abnormalities and impairs working memory[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(9): 1592-1602.
- [37] KWON K J, LEE E J, KIM M K, et al. Diabetes augments cognitive dysfunction in chronic cerebral hypoperfusion by increasing neuronal cell death: implication of cilostazol for diabetes mellitus-induced dementia[J]. Neurobiol Dis, 2015, 73: 12-23.
- [38] ZHAI Y, YAMASHITA T, NAKANO Y, et al. Chronic cerebral hypoperfusion accelerates Alzheimer's disease pathology with cerebrovascular remodeling in a novel mouse model[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 53(3): 893-905.

(编辑: 修春)