

# Research Progress of Vascular Dementia in Animal Model and Pathology

Hongyan Wang<sup>1</sup>, Haiyan He<sup>2</sup>, Yuchuan Wang<sup>2</sup>, Chen Chen<sup>1</sup>, Sha Wu<sup>1</sup>, Changbo Zheng<sup>1</sup>, Zhiying Weng<sup>1\*</sup>, Weiming Yang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

<sup>2</sup>Zhaotong Institute of Gastrodia Elata, Zhaotong Yunnan  
Email: 1494450595@qq.com, \*ywmbessie@yeah.net

Received: Mar. 3<sup>rd</sup>, 2020; accepted: Mar. 18<sup>th</sup>, 2020; published: Mar. 25<sup>th</sup>, 2020

---

## Abstract

Vascular dementia (VaD) is a chronic, progressive brain disease caused by chronic blood supply to the brain because of a variety of cerebrovascular diseases; it is a type of senile dementia. In recent years, the incidence of the disease is on the rise, but the pathogenesis of the disease is still unclear, and there are no specific drugs to treat it. Establishing an animal model that can simulate VaD better is of great significance for the pathogenesis and pathological study of the disease. In addition, this article also introduces several pathological mechanisms related to VaD, in order to provide research ideas of potential drugs for the disease.

## Keywords

Vascular Dementia, Animal Model, Mechanism

---

# 血管性痴呆动物模型及病理机制研究进展

王红艳<sup>1</sup>, 何海艳<sup>2</sup>, 王玉川<sup>2</sup>, 陈晨<sup>1</sup>, 吴莎<sup>1</sup>, 郑昌博<sup>1</sup>, 翁稚颖<sup>1\*</sup>, 杨为民<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明

<sup>2</sup>昭通市天麻研究院, 云南 昭通

Email: 1494450595@qq.com, \*ywmbessie@yeah.net

收稿日期: 2020年3月3日; 录用日期: 2020年3月18日; 发布日期: 2020年3月25日

---

\*通讯作者。

文章引用: 王红艳, 何海艳, 王玉川, 陈晨, 吴莎, 郑昌博, 翁稚颖, 杨为民. 血管性痴呆动物模型及病理机制研究进展[J]. 药物资讯, 2020, 9(2): 71-77. DOI: 10.12677/pi.2020.92011

## 摘要

血管性痴呆(VaD)是由多种脑血管疾病导致的脑部慢性供血不足所形成的一种慢性、渐进性的脑部疾病,属于老年痴呆的一种。近年来,该病发病率呈上升趋势,但是该病的发病机制仍尚未明确,也无特效药的治疗。建立一种能较好模拟VaD的动物模型,对该病的发病机制,病理研究具有重要意义。此外,本文还介绍了几种与VaD相关的病理机制,以期研究该疾病的潜在药物提供研究思路。

## 关键词

血管性痴呆, 动物模型, 机制

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

血管性痴呆(Vascular Dementia, VaD)是一种由于脑出血、缺血缺氧等各种脑血管疾病造成的脑部慢性供血不足,进而以海马和皮质为主的脑组织受到损伤,脑功能减退,使患者逐渐丧失记忆和生活技能的疾病。VaD 在过去几年就已得到广泛关注,因为它是继阿尔兹海默病后的第二大类型的痴呆[1] [2],同时也是现如今认为唯一可防治的痴呆。该疾病临床表现与其他痴呆类似,具体表现为进行性认知障碍,记忆丧失,思考和语言等方面的障碍。VaD 占有所有痴呆类型的 20% [3]。大量基于人口的研究表明,65岁以后痴呆症的发病率呈指数级增长,大约每5年翻一番,因此,预计超过50%的百岁老人会患有痴呆[4]。慢性脑缺血被认为是造成 VaD 的主要原因[5]。血管因素总是与认知障碍有关,越来越多的证据表明血管因素导致了神经退行性病变和痴呆[6]。因此,预防中风和血管疾病认知功能障碍是未来治疗 VaD 的策略[7]。

痴呆症是一个日益严重的全球健康问题,预计在未来40年中,大多数痴呆症在中低收入国家的患病率将会增加[8]。随着我国人口老龄化情况的加剧,我国 VaD 患者不断增加。目前对于该病的发病机制尚不明确,也缺乏有效的治疗药物。这将给每一位患者及其家庭乃至整个社会都带来沉重的经济负担。

建立一种能较好模拟临床 VaD 的动物模型,对研究该疾病的发病机制、病理生理学、治疗方法等将具有重要意义。近年来 VaD 动物模型的建立通常与结扎颈总动脉有关。由于大鼠与人具有相似的颈动脉系和椎动脉系构成动脉环(也称 Wiliance 环)及其侧枝循环进行脑部供血,所以实验中常用大鼠建立模型[9]。结扎大鼠颈总动脉后,由于椎基底动脉环的存在,仍可以为大鼠脑部供血,但供血逐渐减少,以此模拟脑部供血不足造成的血管痴呆。近年来,对 VaD 的发病机制研究一直是热点和难点,由于神经系统是一个抽象而又复杂的内容,所以对该方面的研究一直停滞不前。本文基于近年最新研究,简要阐述几种建模方法与相关的病理机制。

## 2. 造模方法

### 2.1. 四血管阻断法(4-Vessel Occlusion, 4-VO)

该方法是运用电凝针烧灼双侧椎动脉,造成永久性闭塞,然后分离双侧颈总动脉,用微动脉夹夹闭

双侧颈总动脉 5 min, 松开。共夹闭 3 次, 每次间隔 1 小时[10], 引起脑部慢性缺血, 建立 VaD 模型。该方法因其缺血后病理改变比较明显、充分, 缺血以后的生理指标, 缺血后果都不被影响, 高度的模拟了 VaD 的发病特点, 因此在国际上是公认的 VaD 模型[11]。但由于其操作的复杂性, 大鼠死亡率较高等缺点而被弃用。

## 2.2. 三血管阻断法(3-Vessel Occlusion, 3-VO)

该方法是通过电凝或结扎基底动脉, 再反复夹闭和再通双侧颈总动脉形成大鼠脑部的缺血再灌注损伤[12]。运用此种方法造模大鼠脑部缺血较为迅速, 缺血量可达 85%左右, 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[13]。但是造模时需开颅暴露基底动脉, 对大鼠创伤较大, 手术时对血管周围的神经, 组织牵拉较严重, 容易导致大鼠死亡。

## 2.3. 二血管阻断法(2-Vessel Occlusion, 2-VO)

该方法也称双侧颈总动脉永久结扎法(Bilateral common carotid arteries occlusion, BCCAO) [14]。操作时分离暴露双侧颈总动脉, 用鱼线将双侧颈总动脉双重永久结扎, 再剪断双侧血管, 造成脑部慢性供血不足, 从而模拟 VaD 模型。在大鼠使用该种方法造模后, 记录到大脑皮层和白质区的血流量约为对照组的 35%~45%, 海马的血流量下降程度较小, 约为对照组的 60% [15]。学习记忆能力在 2 个月内不能恢复, 对于药效研究的实验室, 可以利用此模型, 有利于观察药物的疗效。该方法虽然操作简单, 重复性好, 但是老鼠死亡率较高。因此有学者[16] [17]对此方法进行改良, 先结扎一侧颈总动脉, 间隔一周或两周后再行另一侧结扎, 结果发现大鼠死亡率明显降低, 但是其模型在海马组织病理分析和水迷宫实验结果与同时永久性结扎双侧颈总动脉模型无显著差别, 且间隔一周和两周也无明显的统计学意义[18]。传统的 2-VO 法, 因其导致大脑急剧的供血不足而引起大鼠应激性死亡, 而分期结扎双侧颈总动脉, 虽然可以减缓大脑缺血的趋势, 但是多次的手术也会导致大鼠感染, 麻醉意外, 出血等不确定情况发生, 带来的创伤也不亚于传统 2-VO 法。综上, 永久性结扎双侧颈总动脉(2-vessel occlusion, 2-VO)的方法建立 VaD 模型, 可以导致显著的脑部血流量减少和神经元损伤。目前被认为是研究 VaD 和慢性脑低灌注引起的空间学习和认知障碍的标准模型[19]并且应用较为广泛。

## 2.4. 血管阻塞法

血管阻塞有栓塞法、大脑中动脉阻断法等。栓塞法是从大鼠颈外动脉注入栓子, 再经颈内动脉使栓子进入颅内及大脑各动脉, 造成脑内血管阻塞, 从而引发缺血。实验中注入的栓子常有纤维蛋白、血凝块、悬浮的胆固醇结晶、塑料微粒或琼脂糖微粒、血栓诱导剂等[11] [20]。大脑中动脉阻断法(Middle cerebral artery occlusion, MCAO)是将线栓由颈总动脉经颈内动脉进入至大脑中动脉起始部位, 缺血 1 小时后, 将线栓拔出, 造成脑组织缺血再灌注损伤, 此方法常用来模拟脑中风模型, 是一种较好的局部缺血模型。有学者研究认为此模型也将造成大鼠学习记忆障碍[21], 且缺血灶明确, 梗死性强[22]。此方法技术要求高, 大鼠死亡率较高, 目前很少采用此法模拟 VaD 模型。

## 2.5. 光化学诱导法

此法又称光化学诱导法, 即大鼠麻醉后固定在立体定位仪上, 从尾静脉上注射玫瑰红(RB, 20 mg/kg), 然后切开局部头皮暴露颅骨, 用光导纤维引导冷光定向照射裸露的颅骨 20 min, 照射部位即产生局部梗死灶[23]。该动物模型因被照射部位微血管形成血栓而造成缺血缺氧, 所以梗死部位明确, 大小也可控, 大鼠死亡率低, 操作简单, 重复性好, 病理改变与超微结构变化和 VD 患者相似, 是一种可推广应用的动物模型[24]。

### 3. 机制研究

由脑血管缺血或者出血引起的脑血管疾病(CVD)是 VaD 患者的主要病因[25]。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[26]。脑组织一旦发生慢性脑低灌注,必将引起多种病理生理学改变,进而影响人类认知功能障碍。

#### 3.1. VaD 与胆碱能系统

在 2012 年,有学者研究证实胆碱能的缺乏在临床上与认知功能恶化有关[27]。海马是学习记忆等高级神经活动的重要核团,参与了脑内信息存储及记忆功能。一些研究表明,海马损伤后导致了胆碱能通路受损,从而引起胆碱能缺陷而出现学习记忆障碍。乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)是中枢胆碱能系统中主要的一种神经递质,能特异性地作用于各类胆碱受体。许多研究证实了在用 2-VO 建立的 VaD 大鼠模型中胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性和 ACh 水平显著降低,乙酰胆碱脂酶(AChE)活性明显增加[25]。在四血管阻塞的大鼠模型中,同样发现 ACh 含量降低和学习记忆损伤[28]。在 VaD 病人死后的尸检也发现了在海马和颞叶皮层 ChAT 活性明显降低[29]。此外,研究者还发现大脑皮质和海马中完整神经元与 ChAT, AChE 和 ACh 显著相关,提示神经元损伤的增加可能是 VaD 大鼠中枢胆碱能功能障碍的原因[30]。

#### 3.2. 突触素与突触可塑性的改变

突触是神经细胞信息传递的基本结构单位,神经系统许多重要功能的完成以突触为基础,其形态、数量的改变即为突触可塑性。突触素(synaptophysin, Syn)是一种与突触结构和功能可塑性调节密切相关的突触前膜囊泡蛋白,可准确反映突触的分布、数量和密度,是反映突触可塑性变化最直接的指标,常作为突触前终末特异性标记物用来检测突触的密度和分布[31]。突触后膜致密物质(postsynaptic density material, PSD)含有多种蛋白质和酶,其中突触后膜致密物质 95 (PSD-95)是其主要蛋白,是神经元重塑的常用分子标记物。PSD-95 参与突触可塑性的调节,在突触的可塑性、学习记忆及大脑的病理生理方面发挥重要作用[32]。突触可塑性变化在 VaD 的发病中起着重要作用,突触损伤在 VaD 发病早期即存在,与其认知功能障碍有关[33]。

Schmitt 等探讨研究突触素表达水平变化与学习记忆之间的关系发现,海马神经细胞变性坏死,随时间延长,坏死逐渐增多,突触素阳性产物表达明显减少,小鼠学习和记忆能力均下降;突触素敲除小鼠各种行为学测试均与正常小鼠存在明显差异[34] [35]。

#### 3.3. 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导的影响

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)是细胞内信号传递的交汇点,对于细胞周期和基因表达具有重要调控作用,是重要的信号转导通路。p38MAPK 是 MAPK 信号通路的重要成员,与 VaD 的发生发展密切相关。p38MAPK 磷酸化后形成 P-P38MAPK,产生一系列生物学效能,参与细胞增殖、分化,在炎症反应、休克、细胞凋亡等方面发挥重要作用,与脑缺血损伤及血管性痴呆的发生和发展有密切关系[36]。也有研究表明,MAPK 信号与小胶质细胞的激活有关[37],也与胆碱能系统的功能障碍密切相关[25]。

#### 3.4. 氧化应激及神经元凋亡的影响

氧化应激导致的神经元损伤和凋亡,最终导致认知障碍,被认为是神经退行性疾病发生的其中一种机制[38]。有研究通过评估 VaD 大鼠脑中抗氧化酶的水平来确定活性氧(ROS)的状态,即通过检测谷胱甘肽过氧化物酶(GPx),超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶等指标,结果显示以上指标均有显著升高( $P <$

0.001) [39], 提示氧化应激参与了 VaD 的发生。B 淋巴细胞淋巴瘤(Bcl)-2 家族, 通过线粒体相关的信号通路调节细胞凋亡是目前研究神经元凋亡重要的因子[40]。Bax 是促凋亡因子, Bcl-2 是抗凋亡因子, 它们在细胞存活中起着非常重要的作用[41]。细胞凋亡的调控作用, 主要依赖 Bax 和 Bcl-2 的相互拮抗作用来实现的。已有研究发现, 经 2-VO 法制备的 VaD 大鼠中, 海马 CA1 区 Bax 蛋白过度表达, Bcl-2 蛋白低表达[42]。

### 3.5. 炎症反应

炎性细胞, 例如小胶质细胞和白细胞通常在缺血状态下被激活。这些炎性细胞在大脑中积累会导致神经元损伤。小胶质细胞是脑中的主要炎性细胞, 它的激活与神经炎症密切相关。Iba-1 是活化的小胶质细胞的标志[5]。许多研究发现, 通过免疫组织化学检测 VaD 大鼠的脑, 发现在白质区和海马区有 Iba-1 的表达。另外, 活化的小胶质细胞可释放促炎性细胞因子, 如肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白介素-6 (IL-6), 从而加重脑部炎症的发生[43]。还有研究发现, 脑缺血后, 持续的炎症会加重神经元的损伤。在脑缺血后期, 小胶质细胞会分化为两种相反的类型 M1 型(促炎型)和 M2 型(神经保护型), 经免疫荧光双重标记 M1 和 M2 后, 发现海马 CA1 区的大多数小胶质细胞/巨噬细胞为促炎性 M1 型, 抗炎性 M2 型很难检测到[3]。因此, 神经胶质细胞激活的减少与炎症和白质病变的预防有关。

## 4. 展望

目前, 2-VO 是较为常用的模拟 VaD 的建模方法, 也是公认的可较好模拟 VaD 病理特征的一种模型, 该方法操作简单, 重复性好, 可有效降低大鼠死亡率, 对 VaD 疾病的研究具有重要意义。现有的研究表明该病的发生发展是多个因素共同作用的过程, 不论是 A $\beta$  淀粉样蛋白沉积、Tau 蛋白的过度磷酸化、兴奋性氨基酸毒性、神经炎症还是神经元凋亡, 研究显示都将导致 VaD 的发生。然而这些可能的机制是单独作用还是协同作用导致了该疾病产生记忆障碍, 需要我们继续研究。目前关于该疾病的模型建立, 仍主要基于动物实验, 离体细胞模型较少见, 建议可采用海马区细胞建立记忆障碍模型, 从细胞方面对该疾病的发病机制也进行研究, 才能得出全面结论, 进而为该病的诊断治疗提供有力依据。

## 基金项目

国家自然科学基金资助项目(No.81870037、81860012、81560589、81402991); 云南省科技计划项目(No.2017FA043、2018FE001-026、2017FE467-019、2017IC041、2018HC007、2019FD020)。

## 参考文献

- [1] Han, H.S., Jang, J.H., Jang, J.H., Choi, J.S., Kim, Y.J., Lee, C., Lim, S.H., Lee, H.K. and Lee, J. (2010) Water Extract of *Triticum aestivum* L. and Its Components Demonstrate Protective Effect in a Model of Vascular Dementia. *Journal of Medicinal Food*, **13**, 572-578. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.1242>
- [2] Sharma, B. and Singh, N. (2011) Attenuation of Vascular Dementia by Sodium Butyrate in Streptozotocin Diabetic Rats. *Psychopharmacology*, **215**, 677-687. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2164-0>
- [3] Luo, X.Q., Li, A., Yang, X., et al. (2018) Paeoniflorin Exerts Neuroprotective Effects by Modulating the M1/M2 Subset Polarization of Microglia/Macrophages in the Hippocampal CA1 Region of Vascular Dementia Rats via Cannabinoid Receptor 2. *Chinese Medicine*, **13**, 14. <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0173-1>
- [4] Gardner, R.C., Valcour, V. and Yaffe, K. (2013) Dementia in the Oldest Old: A Multi-Factorial and Growing Public Health Issue. *Alzheimer's Research & Therapy*, **5**, 27. <https://doi.org/10.1186/alzrt181>
- [5] Sohn, E., Kim, Y., Lim, H.S., et al. (2019) Hwangryunhaedok-Tang Exerts Neuropreventive Effect on Memory Impairment by Reducing Cholinergic System Dysfunction and Inflammatory Response in a Vascular Dementia Rat Model. *Molecules*, **24**, E343. <https://doi.org/10.3390/molecules24020343>
- [6] Duncombe, J., Kitamura, A., Hase, Y., et al. (2017) 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. *Clinical Science*, **131**, 2451-2468. <https://doi.org/10.1042/CS20160727>
- [7] Pedelty, L. and Nyenhuis, D.L. (2006) Vascular Cognitive Impairment. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, **8**, 243-250. <https://doi.org/10.1007/s11936-006-0018-6>
- [8] 世界保健机关. Dementia: A Public Health Priority. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75263/9789241564458\\_eng.pdf;jsessionid=FC13DDE3DC6FF0BCE8F572CC2B170355?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75263/9789241564458_eng.pdf;jsessionid=FC13DDE3DC6FF0BCE8F572CC2B170355?sequence=1)
- [9] 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.
- [10] 孟红旗, 齐永乐. 血管性痴呆的动物模型[J]. 佛山科学技术学院学报(自然科学版), 2009, 27(3): 65-68.
- [11] 张艳, 李倩倩, 霍薇. 血管性痴呆动物模型的研究现状[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22(1): 67-70.
- [12] 陈翔, 高凤超, 田新英. 血管性痴呆动物模型的研究现状[J]. 医学综述, 2013, 19(13): 2379-2382.
- [13] 彭晓燕, 万婷, 张丽丹, 等. 血管性痴呆大鼠模型的研究概述[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(2): 311-314.
- [14] Esmail, K.S., Alireza, S., Masome, R., *et al.* (2018) Memory Deficits and Hippocampal Inflammation in Cerebral Hypoperfusion and Reperfusion in Male Rats: Neuroprotective Role of Vanillic Acid. *Life Sciences*, **211**, 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.08.065>
- [15] Sooyong, K., Il-Hwan, K., Jung-Bum, N., *et al.* (2015) Ameliorating the Effect of Astragaloside IV on Learning and Memory Deficit after Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats. *Molecules*, **20**, 1904-1921. <https://doi.org/10.3390/molecules20021904>
- [16] 谭洁, 韩国栋, 张泓, 黎帅, 卢锦华, 潘爱环. 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.
- [17] 吴章福, 高晓平, 李光武. 改良双侧颈总动脉结扎法与传统法制备的大鼠慢性脑缺血模型比较[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(3): 206-210.
- [18] 马明, 赵晴, 杜建时, 王宇. 大鼠颈总动脉分次结扎建立血管性痴呆模型评价[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(1): 72-74.
- [19] Ghanbarabadi, M., Iranshahi, M., Amoueian, S., *et al.* (2016) Neuroprotective and Memory Enhancing Effects of Aurraptene in a Rat Model of Vascular Dementia: Experimental Study and Histopathological Evaluation. *Neuroscience Letters*, **623**, 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.047>
- [20] 王晋平, 赵贞. 血管性痴呆动物模型研究进展[J]. 山西中医学院学报, 2008(5): 60-62.
- [21] Yamamoto, M., Tamura, A., Kirino, T., *et al.* (1988) Behavioral Changes after Focal Cerebral Ischemia by Left Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *Brain Research*, **452**, 323-328. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90036-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90036-4)
- [22] 曾贵刚, 李峻, 彭海东, 等. 大鼠血管性痴呆动物模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(3): 50-55.
- [23] 吴林, 麻小梅, 赵海涛, 王清碧, 毕信亚, 蔡鑫昆. 血管性痴呆动物模型的研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2014, 17(1): 93-96.
- [24] 蔡晶, 杜建. 光化学反应法建立拟血管性痴呆大鼠模型的改进[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2005, 12(5): 292-295.
- [25] Wang, J., Zhang, H.Y. and Tang, X.C. (2009) Cholinergic Deficiency Involved in Vascular-Dementia: Possible Mechanism and Strategy of Treatment. *Acta Pharmacologica Sinica*, **30**, 879-888. <https://doi.org/10.1038/aps.2009.82>
- [26] 于飞, 孙永馨. 血管性痴呆大鼠模型的治疗方法研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(9): 66-71.
- [27] Kim, S.H., Kang, H.S., Kim, H.J., *et al.* (2012) The Effect of Ischemic Cholinergic Damage on Cognition in Patients with Subcortical Vascular Cognitive Impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, **25**, 122-127. <https://doi.org/10.1177/0891988712445089>
- [28] Li, Z., Jing, W., Wen, L., *et al.* (2004) Changes of Somatostatin and Acetylcholine Contents in Vascular Dementia Rats. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, **26**, 714-716. (In Chinese with English Abstract)
- [29] Waller, S.B., Ball, M.J., Reynolds, M.A. and London, E.D. (1986) Muscarinic Binding and Choline Acetyltransferase in Postmortem Brains of Demented Patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **13**, 528-532. <https://doi.org/10.1017/S0317167100037252>
- [30] Xi, Y., Wang, M., Zhang, W., *et al.* (2014) Neuronal Damage, Central Cholinergic Dysfunction and Oxidative Damage Correlate with Cognitive Deficits in Rats with Chronic Cerebral Hypoperfusion. *Neurobiology of Learning and Memory*, **109**, 7-19. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.11.016>
- [31] Tiraboschi, P., Hansen, L.A., Alford, M., *et al.* (2000) The Decline in Synapses and Cholinergic Activity Is Asyn-

- chronous in Alzheimer's Disease. *Neurology*, **55**, 1278-1283. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.9.1278>
- [32] 刘斌, 刘金霞, 毛文静, 等. 自噬对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区突触素及突触后膜致密物质 95 表达的影响[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(2): 206-211.
- [33] 韦永琼, 曾照芳, 陈力学, 等. 血管性痴呆大鼠行为学及海马 CA1 区 CREB 改变的研究[J]. 激光杂志, 2010, 31(1): 78-80.
- [34] Schmitt, U., Tanimoto, N., Seeliger, M., *et al.* (2009) Detection of Behavioral Alterations and Learning Deficits in Mice Lacking Synaptophysin. *Neuroscience*, **162**, 234-243. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.046>
- [35] 肖雁, 苏艳丽, 井沆, 等. 血管性痴呆大鼠海马突触素、发动蛋白 I 的 mRNA 及蛋白表达变化[J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(1): 37-40.
- [36] 伞云琨, 张晋霞, 刘斌, 等. 养血清脑颗粒对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区超微结构及 p38 丝裂原活化蛋白激酶蛋白表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(11): 1245-1250.
- [37] Lee, K.M., Bang, J., Kim, B.Y., *et al.* (2015) Fructusmume Alleviates Chronic Cerebral Hypoperfusion-Induced White Matter and Hippocampal Damage via Inhibition of Inflammation and Downregulation of TLR4 and p38 MAPK Signaling. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **15**, Article No. 125. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0652-1>
- [38] Zhu, W., Wang, X.R., Du, S.Q., *et al.* (2018) Anti-Oxidative and Anti-Apoptotic Effects of Acupuncture: Role of Thioredoxin-1 in the Hippocampus of Vascular Dementia Rats. *Neuroscience*, **379**, 281-291. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.03.029>
- [39] Saxena, A.K., *et al.* (2015) Investigation of Redox Status in Chronic Cerebral Hypoperfusion-Induced Neurodegeneration in Rats. *Applied & Translational Genomics*, **5**, 30-32. <https://doi.org/10.1016/j.atg.2015.05.004>
- [40] Lock, R.B. and Murphy, K.M. (2005) Immunodetecting Members of the Bcl-2 Family of Proteins. *Methods in Molecular Medicine*, **111**, 83-96. <https://doi.org/10.1385/1-59259-889-7:083>
- [41] Liu, J., Sun, J., Wang, F., *et al.* (2015) Neuroprotective Effects of Clostridium Butyricum against Vascular Dementia in Mice via Metabolic Butyrate. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 412946. <https://doi.org/10.1155/2015/412946>
- [42] 姚刚, 朱博驰, 于挺敏, 等. 丁苯酞对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 Bax 和 Bcl-2 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1): 6-10.
- [43] Lim, G.P., Yang, F., Chu, T., *et al.* (2000) Ibuprofen Suppresses Plaque Pathology and Inflammation in a Mouse Model for Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, **20**, 5709-5714. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-15-05709.2000>