

缺血性脑卒中认知障碍动物模型的研究进展

王连 张松 郭铁成

华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科, 武汉 430030

通信作者: 郭铁成, Email: tchguo@yahoo.com

【摘要】 缺血性脑卒中的发病率、死亡率、致残率均较高, 可导致患者出现感觉、运动、认知功能障碍。建立脑卒中动物模型对探究脑卒中后认知功能障碍至关重要。现存的缺血性脑卒中认知障碍动物模型中, 主要有四血管阻断(4-VO)模型、两血管阻断(2-VO)模型、双侧颈总动脉(CCA)狭窄模型、线栓模型、血栓栓塞模型、光凝栓模型、内皮素-1 模型等。本文就上述缺血性脑卒中动物模型及认知评估方法的研究进展作一综述。

【关键词】 缺血性脑卒中; 认知障碍; 啮齿动物模型; 动物认知评估

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.01.015

脑卒中的致死率和致残率较高^[1], 主要包括缺血性和出血性两种类型, 其中缺血性脑卒中占脑卒中患者的 80% 以上, 由大脑动脉或其分支的血栓或栓塞性闭塞所致^[2]。认知障碍是脑卒中后常见的并发症之一, 约 50% 的脑卒中患者会出现不同程度的认知功能损害^[3]。缺血性脑卒中后患者出现认知功能障碍的概率较高^[4], 常表现为注意力不集中、执行力降低、反应迟缓等, 严重影响日常生活。建立有效的动物模型, 对探讨脑卒中后认知障碍的发病机制、特点和治疗方案的制订具有重要意义。本文就近年来报道的部分动物模型作一综述, 以期对脑卒中后认知障碍的研究提供参考。

实验动物的选择

啮齿动物, 如小鼠和大鼠, 是研究脑卒中常用的动物^[5]。啮齿动物脑卒中模型的优点有: ①与人类相似的脑血管和生理^[6]; ②低成本、来源丰富; ③啮齿动物的体积合适, 品系内具有相对同质性^[7]; ④易于操作; ⑤能够进行可重复实验研究^[8]。目前, 采用其它动物模型(如灵长类模型)探索脑卒中认知障碍的相关研究较少。因此, 本文主要阐述啮齿动物模型的研究进展。

认知障碍动物模型

目前使用的啮齿动物模型可以分为两大类, 即全脑缺血模型和局灶性脑缺血模型。

一、全脑缺血模型

啮齿动物的急性全脑缺血损伤, 通常由永久性阻断双侧椎动脉和暂时结扎双侧颈总动脉(common carotid artery, CCA), 即四血管阻断法(4-vessel occlusion, 4-VO)所造成, 或采用临时闭塞 CCA 并诱导全身性低血压, 即两血管阻断法(2-vessel occlusion, 2-VO)而造模。此外, 双侧颈总动脉狭窄(bilateral common carotid artery stenosis, BCAS)亦可造成脑慢性低灌注状态。上述动物模型可出现广泛的脑损伤, 短暂的全脑缺血则会导致脑神经细胞损伤和认知缺陷。

(一)4-VO 模型

该模型由 Pulsinelli 等^[9]提出, 操作时采用乙醚麻醉大鼠, 分离两侧 CCA, 用电凝针烧灼双侧椎动脉造成永久性闭塞, 待大鼠苏醒后再使用动脉夹夹闭双侧 CCA, 致使全脑呈低灌注状态, 观察动脉夹闭 10 min、20 min、30 min 后大鼠的行为学变化。有研究发现, 阻断双侧 CCA 和椎动脉 20 min 后, 实验大鼠的学习记忆能力明显受损, 主要病理改变为海马区神经元的损害, 皮质和丘脑少突胶质细胞的凋亡^[10]。但此方法的动物死亡率较高。有研究者^[11]提出 3-阶段 4-VO: ①椎动脉→CCA→CCA 闭塞, 即 4-VO/CCA 模型; ②椎动脉→颈内动脉(internal carotid artery, ICA)→ICA 闭塞, 即 4-VO/ICA 模型。每个闭塞阶段间隔 1 周。有研究报道, 建立 4-VO/CCA 模型 30 d 后, 幼鼠出现严重的学习障碍及海马 CA1 区神经元变性, 而建立 4-VO/ICA 模型 60 d 后, 幼鼠却未出现明显的学习障碍和海马 CA1 区神经元变性。有研究发现, 永久性闭塞 CCA 会造成视网膜和视神经的损害^[12]。因此, 在 4-VO/CCA 模型中所观察到的学习障碍, 可能是由视觉功能障碍所致^[11]。此外, 还有研究发现, 4-VO 造模后大鼠的表现不仅与阻断的血管有关系, 还与大鼠的年龄有关。研究者对建模 40 d 后大鼠的空间学习能力进行评估, 结果发现接受 4-VO/CCA 后的幼年大鼠出现了认知功能障碍、海马神经变性和视网膜损伤, 而接受 4-VO/ICA 后的幼年和中年大鼠均未表现出学习障碍、海马或视网膜损伤, 老年大鼠则出现轻度学习障碍^[13]。

4-VO 模型的优点是可根据研究目的控制动脉闭塞的时间, 间接控制动物脑损伤的程度; 缺点是同时闭塞主要供应脑部血流的血管时, 容易造成较高的动物死亡率。该法在目前的研究中已较少应用。

(二)2-VO 模型

2-VO 模型通常采用腹腔内注射 10% 水合氯醛麻醉大鼠, 颈部正中切口, 分离双侧 CCA, 使用手术线对双侧 CCA 进行永久性结扎, 形成慢性全脑低灌注状态, 术后大鼠会出现明显的认知功能障碍, 无明显感觉运动功能障碍^[14]。有研究发现, 大鼠术后 1 周大脑皮质的脑血流量可以恢复 35%, 海马的脑血流量可以恢复 26%; 3 个月后, 皮质和海马的脑血流可恢复至原基线水平的 81%^[15]。因此, 在 2-VO 模型中较少观察到长期的散

发性神经元损伤。2-VO 模型适用于大鼠,而非小鼠,其原因是小鼠缺少完整的 Willis 环的后交通动脉,可能会导致严重的缺血。为了避免双侧 CCA 闭塞后脑血流量的迅速下降,Kitamura 等^[16]使用了一种 ameroid 缩窄装置,从而实现了脑血流量的逐渐减少;通过 Y 迷宫测试显示,该模型大鼠的空间记忆能力显著受损。

2-VO 模型的优点是手术操作相对于 4-VO 更简单;缺点是需要同时结扎双侧 CCA,且动物脑部迅速发生低血流量灌注,容易导致较高的死亡率。目前,2-VO 被认为是研究大脑缺血后认知障碍和血管性痴呆的理想模型。

(三)BCAS 模型

通过在两条颈动脉周围放置部分闭塞的微弹簧圈,进而诱导皮质下缺血的动物模型,被称为 BCAS 模型。弹簧圈的直径会对闭塞的严重程度造成影响。有研究报道,直径 0.16 ~ 0.20 mm 的弹簧圈对减少急性脑血流的作用最大^[17]。Nishio 等^[18]研究发现,BCAS 后 5~6 个月,小鼠的工作记忆和参考记忆能力受损。Shibata 等^[19]将直径为 0.18 mm 的线圈放入小鼠双侧 CCA 处,术后 5~6 月可以观察到小鼠的学习记忆能力明显下降。

BCAS 模型的优点是会导致动物出现视神经损伤;缺点是手术难度较大,等待实验动物术后出现认知缺陷的时间较长。目前主要应用于构建晚期皮质下缺血的血管性痴呆模型。

二、局灶性脑缺血模型

导致缺血性脑卒中的常见原因是大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)。利用暂时性或永久性 MCAO 模型模拟人类缺血性脑卒中的相似度较高,因此 MCAO 模型是脑卒中研究常用的模型,可靠性和重复性较好^[20]。

(一)线栓模型

制备大鼠和小鼠 MCAO 模型常用线栓法,其侵袭性小,能够实现暂时性或永久性缺血^[21]。操作时,需暂时阻塞 CCA,将缝线直接插入 ICA,推进缝合直至阻断大脑中动脉的血液供应。此模型能够通过取回线栓实现血流再灌注^[21]。此外,通过颈外动脉入路是模拟一过性 MCAO 的较优选择,因为其能够保持再灌注所需的解剖完整性,从而降低实验小鼠的死亡率^[22]。此技术不需要开颅手术,从而避免了对颅骨结构的损害。Sood 等^[23]用水合氯醛(300 mg/kg,腹腔注射)麻醉大鼠,经颈部正中切口暴露左侧 CCA,将一条单丝尼龙缝线通过小切口导入颈外动脉,穿过 ICA 直至阻断大脑中动脉的起始处,90 min 后轻轻拔除单丝尼龙缝线,进行再灌注,通过水迷宫实验评估,发现大鼠到达隐藏平台的路径长度明显增加,提示其空间记忆能力受损。

线栓模型的优点是侵袭性较小,缺血部位恒定,可以准确控制缺血及再灌注时间;缺点是线栓入颅后的操作是在非直视下进行,无法直接判断缺血的状态。因此,制备该模型时需要对接线的直径、入线的深度进行相应的调整。

(二)血栓栓塞模型

栓塞是引起脑梗死的常见原因^[24]。血栓栓塞模型因与人类缺血性脑卒中有相似之处,引起了研究者的广泛关注^[25-26]。在血栓栓塞模型中,血栓块除可来自于自体血,也可来自于异体血^[21]。Rasmussen 等^[27]利用血栓凝块在大脑中动脉的起始处和远端分支之间建立血管闭塞,通过 T 迷宫测试,

发现大鼠的记忆力和注意力明显受损。不同大小的血栓对认知功能的损害程度不一。Zhang 等^[28]采用 3 种大小的血栓块(L 组、M 组、S 组所采用的直径分别为 150~178 μm 、74~124 μm 、48~74 μm)诱导大鼠血栓栓塞模型,观察其对认知功能的影响,结果发现,60 d 后 S 组和 L 组大鼠在 Morris 水迷宫测试中出现明显的认知功能障碍,并存在海马 CA1 区损伤,结论认为海马损伤、尤其是 CA1 区的损伤,可能是导致明显认知功能障碍的重要原因。

血栓栓塞模型的优点是能较为贴切地模仿人类缺血性脑卒中的病理过程,无需开颅、侵袭性小、制作简单、缺血效果可靠;缺点是对血栓的制备要求较高。此模型不仅可用于研究脑卒中后认知障碍,还可用于研究溶栓药物的疗效、不良反应等。

(三)光凝栓模型

光凝栓模型建立在光氧化的基础上,操作时需将“孟加拉玫瑰红”光敏感性染料静脉注射至大鼠体内或腹腔注射至小鼠体内,并在一定时间内用特定波长的光束照射颅骨^[29-30]。该过程会产生氧自由基,损伤软脑膜和脑实质内的血管内皮,促使血小板激活和聚集,进而导致缺血细胞迅速死亡。光凝栓模型可以立体精确地损伤特定的皮质区域^[31]。Diederich 等^[32]评估了将光凝栓模型用于脑卒中后认知功能障碍研究的可行性,结果发现光凝栓所导致的脑卒中显著减弱了实验动物对损伤前所接触事物的空间记忆能力,其对新空间的记忆能力基本未受影响。该研究者通过胶带脱落试验和圆柱体试验,表明实验动物在水迷宫中的缺陷是由于记忆功能受损,而非运动障碍所致。

海马结构位于边缘系统的中央部分,边缘系统是参与记忆功能的重要脑结构之一,其损伤可导致认知和记忆功能障碍。Hosseini 等^[33]通过改良的光凝栓模型选择性地诱导了大鼠单侧海马缺血,并通过水迷宫实验和被动回避实验评估大鼠的学习记忆能力,结果显示在训练试验中,大鼠的记忆错误率显著增加,正式实验中,大鼠定位平台的潜伏期显著增加,进入目标臂及在目标臂停留的时间减少,提示大鼠出现了空间记忆障碍。

光凝栓模型的优点是诱导的缺血性损伤的位置精确、可重复性好;缺点是与人类脑卒中仍存在差异。

(四)内皮素-1 模型

内皮素-1 是一种效用强、作用时间久的血管收缩肽,可诱导局灶性脑缺血^[34]。操作时,需颅内(立体定向)注射,将其直接作用于暴露的大脑中动脉^[35]。除此之外,内皮素-1 还可被注射至脑实质的其它区域,以诱导特定部位的缺血性病损,产生特定的行为缺陷^[20]。采用内皮素-1 收缩大脑中动脉常被用于制备啮齿动物缺血性海马卒中^[36]。Driscoll 等^[37]对大鼠海马区注射内皮素-1,导致其出现缺血性损伤,结果发现大鼠表现出明显的学习和记忆障碍。Mundugaru 等^[34]通过上述方法,在 Morris 水迷宫测试中发现大鼠的认知能力受损。有学者研究了内皮素-1 对不同日龄(12 日龄和 25 日龄)小鼠认知功能的影响,结果发现 12 日龄的小鼠在成年期出现了显著的认知障碍,而 25 日龄的幼年大鼠则未出现明显的认知障碍^[38]。

内皮素-1 模型的优点是制模成功率高、稳定性和可重复性好;缺点是该模型诱导的脑卒中,细胞毒性和血管源性水肿

几乎会同时出现,而人类脑卒中的主要特征是细胞毒性水肿^[39]。该模型目前被广泛应用于脑缺血后神经行为评估的相关研究中。

认知障碍动物模型神经行为学的常用评价方法

认知测试对于评估记忆和学习能力变化极其重要。为了评估啮齿动物的认知能力,研究者们开发了一系列的行为学测试,如放射臂迷宫和 Morris 水迷宫等。对于认知障碍动物的评估主要集中在两方面:参考记忆能力和工作记忆能力。现就与认知功能相关的行为学实验研究方法、评价内容等进行概述。

一、Morris 水迷宫

Morris 水迷宫是评估啮齿动物认知功能的常用方法,主要用于评估成年动物的空间学习和记忆能力。多数研究者采用的是 Morris 水迷宫实验中的基本方案,分为定位航行实验和空间探索实验两个阶段:①定位航行试验——将动物面向池壁,分别将其从 4 个入水点放入水中若干次,记录其寻找到隐藏在水面下平台的时间(逃避潜伏期);②空间探索试验——在定位航行试验后撤去平台,然后任选一个入水点将动物放入水池中,记录其在一定时间内的游泳路径,评定动物的空间记忆能力。通常情况下,将逃避潜伏期作为量化空间记忆和学习能力的参数。但实际操作中,逃避潜伏期会受到游泳速度的影响,而游泳速度并不一定是认知功能的影响因素;有研究报道,路径长度可能是评估空间学习能力较为可靠的参数^[40]。Singh 等^[40]提出可以将分形维数(fractal dimensions)作为评价 Morris 水迷宫动物空间记忆和学习能力的独立参数。

Morris 水迷宫实验的优点是操作相对简单、动物受嗅觉信息的干扰少、不需要电击及食物剥夺等;缺点是该实验与动物海马突触可塑性和 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体功能密切相关^[41],不适用于其它结构引起的认知障碍。

二、放射臂迷宫

目前认为,放射臂迷宫是测试参考记忆和工作记忆能力较为有效和灵敏的方法之一^[42]。其由 1 个中央枢纽和周围的放射臂组成,最常用的是 8 臂迷宫。每个臂的尽头有提供食物的装置,根据实验动物进入每个臂的正确次数、错误次数、时间等参数,来反映动物的空间记忆能力。由于动物是在食物奖励驱使下完成任务,所以进行该实验前要对动物进行食物剥夺,而食物剥夺则可能会影响动物的压力水平和相关的学习结果,从而导致行为改变^[43]。此外,实验结果会受到食物气味的干扰。为了避免这些干扰,近年来有研究者将放射臂迷宫和水迷宫相结合,综合两者的优点,形成了放射臂水迷宫测试方法。研究发现,BCAS 小鼠在 8 臂径向迷宫测试中表现出工作记忆能力受损,而空间参考记忆能力未见明显异常^[44]。

三、Barnes 迷宫

Barnes 迷宫已被广泛用于测试多种啮齿动物模型的空间导航学习和记忆能力,该实验建立在啮齿动物具有避光喜暗、逃避噪音的习性基础上。用支架将圆形平台支撑到一定高度,在平台周边设置几个等间距的洞,除其中 1 个洞是通向暗箱(逃生笼)外,其余的洞都是假底或盲端。轻微的厌恶刺激(如头顶明亮的灯)能够促使动物定位逃生笼。Barnes 迷宫和 Morris 水

迷宫测试一样,均较耗时,而 Barnes 迷宫测试能够避免水压对实验结果的影响。对于不适合进行水迷宫测试的动物,Barnes 迷宫是较好的选择。

四、主动/被动回避实验

主动回避实验是在一个干燥光滑、可旋转、周围由有机玻璃包围的圆台上进行,其中有一处 60° 的扇形区域。为避免轻度的足部电击,动物会主动逃避该区域。主动回避实验相对复杂,动物必须根据外部的视觉线索来识别电击区的位置^[45]。因此,在认知评估前需要对动物的视觉功能进行评估。被动回避实验常被用于研究 MCAO 引起的认知障碍^[46]。有研究报道,被动回避实验较主动回避实验对脑损伤的识别更为敏感^[47]。

五、新物体识别实验

新物体识别实验是测试小鼠学习和记忆能力的一种相对快速且有效的方法。实验分为适应阶段、训练阶段和测试阶段:①训练阶段——将动物放置在 1 个装置里,使其探索两个相同的物体;②测试阶段——将此前探索过的一个物体替换为新物体,记录动物探索每个物体所用的时间。由于啮齿动物天性喜好探寻新奇事物,所以能够记住熟悉事物的啮齿动物会花更多的时间探索新物体^[48]。新物体识别实验可用于评估动物不同阶段(习得、巩固及回忆)的学习和记忆能力。此外,新物体识别实验还可用于评估啮齿动物的工作记忆能力、注意力、焦虑情况等^[49]。该实验操作简单,不需要外部奖励或惩罚,可以在短时间内完成。

总结与展望

动物模型对于研究脑卒中后认知障碍非常重要。缺血性脑卒中是一种病理生理复杂的异质性疾病,目前尚无任何一种动物模型可以完美地呈现缺血性脑卒中的所有特征。尽管啮齿动物在脑血管解剖学上与人类有相似之处,但仍存在较大差异,如脑的大小、动脉的结构与长度、灰白质的比例等。因此,有关缺血性脑卒中认知障碍动物模型的研究仍需深入,以期寻找到更合理的造模方式。

对认知障碍模型动物开展功能评估,能够为相关疾病及其康复疗效的研究提供重要依据,但由于受到多种局限,尚无法实现精确评估。今后可考虑将多种认知评估方法与影像技术或神经电生理技术相结合,进而为认知障碍的研究提供更科学可靠的方法。

参 考 文 献

- [1] Zhou M, Wang H, Zhu J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990–2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10015): 251-272. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00551-6.
- [2] Fluri F, Schuhmann M, Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 3445-3454. DOI: 10.2147/DDDT.S56071.
- [3] Shi D, Chen X, Li Z. Diagnostic test accuracy of the montreal cognitive assessment in the detection of post-stroke cognitive impairment under different stages and cutoffs: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurol Sci*, 2018, 39 (4): 705-716. DOI: 10.1007/s10072-018-3254-0.

- [4] Mchutchison CA, Cvorov V, Makin S, et al. Functional, cognitive and physical outcomes 3 years after minor lacunar or cortical ischaemic stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90 (4): 436-443. DOI:10.1136/jnnp-2018-319134.
- [5] Krafft PR, Bailey EL, Lekic T, et al. Etiology of stroke and choice of models[J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(5): 398-406. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00838.x.
- [6] Yamori Y, Horie R, Handa H, et al. Pathogenetic similarity of strokes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats and humans [J]. *Stroke*, 1976, 7(1): 46-53. DOI:10.1161/01.str.7.1.46.
- [7] Ström JO, Ingberg E, Theodorsson A, et al. Method parameters' impact on mortality and variability in rat stroke experiments: a meta-analysis[J]. *BMC Neurosci*, 2013, 14: 41. DOI: 10.1186/1471-2202-14-41.
- [8] Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, et al. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations[J]. *Stroke*, 2009, 40 (6): 2244-2250. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.541128.
- [9] Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat[J]. *Stroke*, 1979, 10(3): 267-272. DOI:10.1161/01.str.10.3.267.
- [10] Roof RL, Schielke GP, Ren X, et al. A comparison of long-term functional outcome after 2 middle cerebral artery occlusion models in rats [J]. *Stroke (1970)*, 2001, 32 (11): 2648-2657. DOI: 10.1161/hs1101.097397.
- [11] Neto CJ, Paganelli RA, Benetoli A, et al. Permanent, 3-stage, 4-vessel occlusion as a model of chronic and progressive brain hypoperfusion in rats; a neurohistological and behavioral analysis[J]. *Behav Brain Res*, 2005, 160(2): 312-322. DOI:10.1016/j.bbr.2004.12.016.
- [12] Osborne NN, Casson RJ, Wood JP, et al. Retinal ischemia; mechanisms of damage and potential therapeutic strategies[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2004, 23 (1): 91-147. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2003.12.001.
- [13] Barros CA, Ekuni R, Moro MA, et al. The cognitive and histopathological effects of chronic 4-vessel occlusion in rats depend on the set of vessels occluded and the age of the animals[J]. *Behav Brain Res*, 2009, 197(2): 378-387. DOI:10.1016/j.bbr.2008.10.023.
- [14] Walker EJ, Rosenberg GA. Divergent role for MMP-2 in myelin breakdown and oligodendrocyte death following transient global ischemia [J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(4): 764-773. DOI:10.1002/jnr.22257.
- [15] Gooch J, Wilcock DM. Animal models of vascular cognitive impairment and dementia (VCID) [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(2): 233-239. DOI:10.1007/s10571-015-0286-3.
- [16] Kitamura T, Cloninger CR, Fossati A, et al. Temperament and character domains of personality and depression 2012[J]. *Depress Res Treat*, 2012, 2012:946725. DOI:10.1155/2012/946725.
- [17] 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. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.12.005.
- [18] 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. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.581686.
- [19] 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. DOI: 10.1161/01.STR.0000143725.19053.60.
- [20] McCabe C, Arroja MM, Reid E, et al. Animal models of ischaemic stroke and characterisation of the ischaemic penumbra[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134 (Pt B): 169-177. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.09.022.
- [21] Durukan A, Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007, 87(1): 179-197. DOI:10.1016/j.pbb.2007.04.015.
- [22] Smith HK, Russell JM, Granger DN, et al. Critical differences between two classical surgical approaches for middle cerebral artery occlusion-induced stroke in mice[J]. *J Neurosci Methods*, 2015, 249: 99-105. DOI:10.1016/j.jneumeth.2015.04.008.
- [23] Sood A, Kumar A, Dhawan DK, et al. Propensity of *withania somnifera* to attenuate behavioural, biochemical, and histological alterations in experimental model of stroke[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(7): 1123-1138. DOI: 10.1007/s10571-015-0305-4.
- [24] Schneider AT, Kissela B, Woo D, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence rates among blacks and whites [J]. *Stroke*, 2004, 35 (7): 1552-1556. DOI: 10.1161/01.STR.0000129335.28301.f5.
- [25] Walvick RP, Brätane BT, Henninger N, et al. Visualization of clot lysis in a rat embolic stroke model [J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 1110-1115. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.602102.
- [26] Krakovsky M, Polianski V, Nimrod A, et al. THR-18, a 18-mer peptide derived from PAI-1, is neuroprotective and improves thrombolysis by tPA in rat stroke models [J]. *Neurol Res*, 2013, 33(9): 983-990. DOI:10.1179/1743132811Y.0000000018.
- [27] Rasmussen RS, Overgaard K, Hildebrandt-Eriksen ES, et al. D-amphetamine improves cognitive deficits and physical therapy promotes fine motor rehabilitation in a rat embolic stroke model[J]. *Acta Neurol Scand*, 2006, 113 (3): 189-198. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00547.x.
- [28] Zhang H, Gao M, Chen B, et al. Evaluation of hippocampal injury and cognitive function induced by embolization in the rat brain [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2013, 296 (8): 1207-1214. DOI: 10.1002/ar.22715.
- [29] Watson BD, Phdw, Phd DD, et al. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis [J]. *Ann Neurol*, 1985, 17(5): 497-504. DOI:10.1002/ana.410170513.
- [30] Dietrich WD, Watson BD, Scheinberg P, et al. Photochemically induced cerebral infarction[J]. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1987, 72(4): 326-334. DOI:10.1007/BF00687263.
- [31] Hermann DM, Popa-Wagner A, Kleinschnitz C, et al. Animal models of ischemic stroke and their impact on drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2019, 14(3): 315-326. DOI: 10.1080/17460441.2019.1573984.
- [32] Diederich K, Schmidt A, Strecker J, et al. Cortical photothrombotic infarcts impair the recall of previously acquired memories but spare the formation of new ones [J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 614-618. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001907.
- [33] Hosseini SM, Gholami Pourbadie H, Naderi N, et al. Photothrombotically induced unilateral selective hippocampal ischemia in rat [J]. *J*

- Pharmacol Toxicol Methods, 2018, 94 (Pt 1) : 77-86. DOI: 10.1016/j.vascn.2018.06.003.
- [34] Mundugaru R, Sivanesan S, Popa-Wagner A, et al. Pluche lanceolata protects hippocampal neurons from endothelin-1 induced ischemic injury to ameliorate cognitive deficits [J]. J Chem Neuroanat, 2018, 94: 75-85. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2018.09.002.
- [35] Hughes PM, Anthony DC, Ruddin M, et al. Focal lesions in the rat central nervous system induced by endothelin-1 [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2003, 62 (12) : 1276-1286. DOI: 10.1093/jnen/62.12.1276.
- [36] Yan H, Mitschelen M, Toth P, et al. Endothelin-1-induced focal cerebral ischemia in the growth hormone/IGF-1 deficient lewis dwarf rat [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014, 69 (11) : 1353-1362. DOI: 10.1093/gerona/glu118.
- [37] Driscoll I, Hong NS, Craig LA, et al. Enhanced cell death and learning deficits after a mini-stroke in aged hippocampus [J]. Neurobiol Aging, 2008, 29 (12) : 1847-1858. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.04.025.
- [38] Mátéffyová A, Otáhal J, Tsenov G, et al. Intrahippocampal injection of endothelin-1 in immature rats results in neuronal death, development of epilepsy and behavioral abnormalities later in life [J]. Eur J Neurosci, 2006, 24 (2) : 351-360. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04910.x.
- [39] 沈亚亭, 白秀, 王明威, 等. 啮齿类动物局灶性脑缺血模型研究进展 [J]. 河北医药, 2021, 43 (17) : 2673-2677. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2021.17.029.
- [40] Singh S, Kaur H, Sandhir R. Fractal dimensions: a new paradigm to assess spatial memory and learning using Morris water maze [J]. Behav Brain Res, 2016, 299: 141-146. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.11.023.
- [41] Vorhees CV, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory [J]. Nat Protoc, 2006, 1 (2) : 848-858. DOI: 10.1038/nprot.2006.116.
- [42] Mei J, Kohler J, Winter Y, et al. Automated radial 8-arm maze: a voluntary and stress-free behavior test to assess spatial learning and memory in mice [J]. Behav Brain Res, 2020, 381: 112352. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112352.
- [43] Johansson A, Fredriksson R, Winnergren S, et al. The relative impact of chronic food restriction and acute food deprivation on plasma hormone levels and hypothalamic neuropeptide expression [J]. Peptides, 2008, 29 (9) : 1588-1595. DOI: 10.1016/j.peptides.2008.04.018.
- [44] Shibata M, Yamasaki N, Miyakawa T, et al. Selective impairment of working memory in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion [J]. Stroke, 2007, 38 (10) : 2826-2832. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.490151.
- [45] Wesierska M, Dockery C, Fenton AA. Beyond memory, navigation, and inhibition: behavioral evidence for hippocampus-dependent cognitive coordination in the rat [J]. J Neurosci, 2005, 25 (9) : 2413-2419. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3962-04.2005.
- [46] Willing AE, Jiang L, Nowicki P, et al. Effects of middle cerebral artery occlusion on spontaneous activity and cognitive function in rats [J]. Int J Neurosci, 2002, 112 (5) : 503-516. DOI: 10.1080/00207450290025617.
- [47] Zhou J, Zhuang J, Li J, et al. Long-term post-stroke changes include myelin loss, specific deficits in sensory and motor behaviors and complex cognitive impairment detected using active place avoidance [J]. PLoS One, 2013, 8 (3) : e57503. DOI: 10.1371/journal.pone.0057503.
- [48] Lueptow LM. Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice [J]. J Vis Exp, 2017, 126: 55718. DOI: 10.3791/55718.
- [49] Silvers JM, Harrod SB, Mactutus CF, et al. Automation of the novel object recognition task for use in adolescent rats [J]. J Neurosci Methods, 2007, 166 (1) : 99-103. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2007.06.032.

(修回日期:2023-12-20)

(本文编辑:凌琛)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

呼唤伯乐——《中华物理医学与康复杂志》常年诚聘审稿专家

随着物理医学与康复学科的迅猛发展以及广大读者与作者对《中华物理医学与康复杂志》认知度的不断提升,近年来我刊稿源呈现迅速大幅增长的态势。为了进一步提高审稿质量,加快审稿速度,缩短论文发表时差,提高论文发表时效性,满足广大作者与读者的热切需求,本刊现面向全国诚聘审稿专家。要求如下:

1. 从事物理医学与康复、物理治疗、作业治疗、语言治疗及各相关学科(如神经科、神经外科和骨科、疼痛科等)的高级专业人员(硕士或以上学历,并有正高或副高级职称),具有丰富的临床经验和较深的学术造诣,熟知国内、外康复医学或其相关领域的最新理论、最新技术和发展趋势。

2. 精于科学研究和论文写作,并且在本刊或相同级别的其他医学杂志上发表过多篇学术论文。

3. 熟悉学术论文审稿标准,态度严谨、认真、公正,有较充裕的时间和充沛的精力,能按时反馈审稿意见。

如果您具备上述条件,同时又愿意用您的慧眼帮助我们发掘物理医学与康复研究领域的千里马,就请填写下面的表格,连同个人简历电邮传给我们:cjpmr@tjh.tjmu.edu.cn。

我们也热诚欢迎您向我们推荐您的同事加入我们的审稿专家队伍。

一旦入选,即发聘书。