·基础研究·

# 坐骨神经电刺激对慢性脑缺血大鼠海马区血管内皮生长因子表达及学习记忆功能的影响

胡子木 宋娟 卞心怡 李键 朱博涵 徐青亲 赵凯 高晓平
安徽医科大学第一附属医院康复医学科,合肥 230022
通信作者:高晓平,Email:gxp678@163.com

【摘要】 **目的** 探讨坐骨神经电刺激对慢性脑缺血大鼠学习记忆功能的影响及其可能的作用机制。**方法** 将 32 只 SD 大鼠随机分为正常组、假手术组、模型组和刺激组,每组 8 只。模型组和刺激组采用改良 2-VO法建造慢性脑缺血模型。造模成功后,应用 Morris 水迷宫检测各组大鼠的学习记忆功能,结束后对刺激组大鼠行坐骨神经电刺激干预。干预 4 周后,再次行 Morris 水迷宫实验,并采用 HE 染色观察各组大鼠海马区细胞的形态学变化,免疫组化检测其神经元特异性烯醇化酶(NSE)及血管内皮生长因子(VEGF)的表达。**结果** 干预前,模型组和刺激组大鼠的逃避潜伏期较正常组和假手术组延长,穿越平台次数(穿台次数)减少,目标象限时间缩短,且差异均有统计学意义($P<0.05$);干预 4 周后,刺激组大鼠与组内干预前及同时间点模型组相比,其逃避潜伏期缩短、穿越平台次数增多、目标象限时间延长,且差异有统计学意义($P<0.05$)。HE 染色发现,模型组大鼠的海马区神经元损伤程度较正常组和假手术组明显加重,刺激组正常神经元数量较模型组增加,损伤程度减轻。免疫组化显示,模型组大鼠海马区 NSE 及 VEGF 表达较正常组和假手术组明显降低($P<0.05$),刺激组的 NSE 和 VEGF 表达均较模型组增高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 坐骨神经电刺激可以改善慢性脑缺血大鼠的学习记忆功能,其作用机制可能与大鼠海马区 VEGF 的表达增加有关。

【关键词】 慢性脑缺血; 电刺激; 认知功能障碍; 血管内皮生长因子
**基金项目**:安徽省科技重大专项(17030901029)
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.10.003

**Effects of electrical stimulation of the sciatic nerve on the expression of vascular endothelial growth factor in the hippocampus and on learning and memory in cases of chronic cerebral hypoperfusion**

*Hu Zimu, Song Juan, Bian Xinyi, Li Jian, Zhu Bohan, Xu Qingqin, Zhao Kai, Gao Xiaoping*
*Department of Rehabilitation, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China*
*Corresponding author: Gao Xiaoping, Email: gxp678@163.com*

【**Abstract**】 **Objective** To explore how electrical stimulation of the sciatic nerve affects learning and memory in cases of chronic cerebral hypoperfusion and its mechanism. **Methods** Thirty-two Sprague-Dawley rats were randomly divided into a normal group, a sham-operation group, a model group and a stimulation group, each of 8. In the model and stimulation groups a chronic cerebral hypoperfusion model was established using the modified 2-VO method. The stimulation group then received electrical stimulation of the sciatic nerve for 4 weeks. Afterward all of the rats′ learning and memory were tested using the Morris water maze. HE staining and immunohistochemistry were used to observe any morphological change in the hippocampus and the expression of neuron-specific enolase (NSE) and vascular endothelial growth factor (VEGF). **Results** The model and stimulation groups demonstrated significantly longer escape latency, fewer platform crossing times and shorter target quadrant times than the normal and sham-operation groups before the intervention. All of these indicators had improved after the intervention. According to the HE staining, neuronal damage in the hippocampus was aggravated significantly in the model group compared with the normal and sham-operation groups, while the degree of damage was reduced in the stimulation group. Moreover, the immunohistochemistry results suggested that the expressions of NSE and VEGF were reduced significantly in the model group compared with the normal and sham-operation groups, while in the stimulation group they had increased significantly compared with the model group. **Conclusions** Electrical stimulation of the sciatic nerve can improve learning and memory in cases of chronic cerebral hypoperfusion, at least in rats. It is probably related to the increased expres-

sion of VEGF in the hippocampus.

【Key words】 Cerebral hypoperfusion; Electrical stimulation; Cognitive dysfunction; Vascular endothelial growth factor

**Funding**: An Anhui Province Science and Technology Major Project (17030901029)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.10.003

慢性脑缺血是指心脑血管病变或其它全身性疾病引起的慢性脑血管原发或继发性低灌注状态[1],在这种持续性大脑血流减少的状态下,患者的认知功能受到影响,导致血管性认知障碍发生。研究发现,脑缺血会引起海马区神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)等物质表达的变化[2-3],其中 VEGF 作为一种内皮细胞的特殊生长因子,其生成是促进新生血管形成、改善脑部血流供应以及刺激轴突生长、保护神经细胞的核心过程,在认知疾病的发生发展中起重要作用[4-5]。

坐骨神经作为全身最粗大的神经[6],在改善周围神经痛及提高肢体运动功能方面具有较为显著的功效[7-8],近年来也有越来越多的学者研究其更为深远的应用。有研究表明,坐骨神经电刺激可以诱发海马中与学习记忆相关基因的表达[9-10],但其相关的作用机制尚无定论。本研究旨在探讨坐骨神经电刺激对慢性脑缺血大鼠学习记忆功能的影响及其可能的作用机制。

## 材料与方法

一、实验动物及主要仪器与试剂

选用无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级的 3 月龄健康雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠 32 只,体重 200~250 g,饲养于安徽医科大学实验动物中心,保持室温 20~25 ℃,湿度 40%~70%,标准饲料喂养,自由饮食。

主要的仪器与试剂:Morris 水迷宫、神经肌肉电刺激仪、显微镜、1.25%三溴乙醇溶液、青霉素、苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒、免疫组化试剂盒、一抗 NSE、VEGF 抗体、二抗抗体等。本实验由安徽医科大学实验动物伦理委员会批准(LLSC20221108)。

二、分组和造模方法

将 32 只大鼠适应性喂养 7 d 后按随机数字表法分为正常组、假手术组、模型组和刺激组,每组 8 只,使用 Morris 水迷宫测试全部大鼠的游泳速度和逃避潜伏期,并经统计学分析比较,组间差异均无统计学意义($P$>0.05),具体数据详见表 1。

**表 1**　各组大鼠造模前游泳速度及逃避潜伏期比较($\bar{x}\pm s$)

| 分组 | 只数 | 游泳速度(mm/s) | 逃避潜伏期(s) |
|---|---|---|---|
| 正常组 | 8 | 260.87±41.94 | 20.81±3.39 |
| 假手术组 | 8 | 252.75±35.67 | 21.32±2.89 |
| 模型组 | 8 | 259.75±35.04 | 20.47±3.15 |
| 刺激组 | 8 | 247.88±32.52 | 20.95±3.07 |

对所有模型组和刺激组大鼠采用改良 2-VO 法进行造模[11-12],造模方法如下:大鼠术前 12 h 禁食,6 h 禁水,用 1.25%三溴乙醇溶液(10 ml/kg 体重)麻醉并消毒后,逐层暴露出右侧颈总动脉,使用 4-0 号手术线双层结扎近心端和远心端,最后依次逐层缝合切口,并肌注青霉素(8 万单位/只)预防感染;7 d 后在同样条件下结扎左侧颈总动脉。

假手术组大鼠不进行颈总动脉结扎操作,其余步骤与上述相同。

三、Morris 水迷宫实验

造模 4 周后,使用 Morris 水迷宫检测大鼠的学习记忆能力。Morris 水迷宫为一内径 160 cm、高度 55 cm 的圆形水池,共分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ四个象限,在Ⅳ象限内有一直径 10 cm、高度 30 cm 的平台。实验开始前,向水池内加入高度没过平台 2 cm 温度(26±1)℃的水,并确保实验环境的安静及黑暗。

前 4 d 进行定位航行实验:训练开始时,从池壁 4 个象限的中点将大鼠面向池壁放入水池,AnyMaze 系统记录大鼠找到平台的时间、速度和游泳路径。若大鼠 90 s 内找不到平台则由实验者将其引导至平台(时间记为 90 s),观察 10 s 后再进行下一次试验。选取第 4 天在 4 个象限找到平台时间的平均值作为最终的逃避潜伏期。

第 5 天进行空间探索实验:第 5 天撤除平台,选取平台对面的象限作为入水点将大鼠放入水中,记录大鼠在 90s 内穿越平台的次数(简称穿台次数)和在目标象限(即平台所在的Ⅳ象限)的停留时间(简称目标象限时间)。

四、坐骨神经电刺激

Morris 水迷宫实验结束后,对刺激组大鼠进行坐骨神经电刺激,其余大鼠以相同手法固定但不进行电刺激;干预结束后再次对大鼠进行水迷宫检测。坐骨神经电刺激方法如下。

将大鼠固定后选取双侧后肢髋关节后上缘(坐骨

神经干绕行髋关节股骨大转子处)及双侧股骨下方0.5 cm(坐骨神经干即将分支处)为刺激位点[13],输出电流 1 mA、频率 2/20 Hz 的疏密波(以肌肉轻微颤动而大鼠不发生惨叫及挣扎为度进行适度调整),时间20 min,每日 1 次,连续干预 4 周。

五、HE 染色

二次 Morris 水迷宫实验结束后,对大鼠进行深度麻醉,开胸后将灌注针插入左心室,剪开右心房,首先用 200 ml 生理盐水经心脏灌注,观察直到肝脏变白、流出血液变清后,用 150 ml 4 ℃的 4%多聚甲醛灌注,直至四肢抽搐、肢体变硬,断头取脑后,将取出的脑组织放置在 4%多聚甲醛中固定过夜;最后进行石蜡包埋,切成 5 μm 厚的切片,按照标准组织化学程序对切片进行 HE 染色,并在放大 200 倍的光学显微镜下,观察大鼠海马区神经元的形态学变化。

六、免疫组织化学检测

取石蜡包埋脑组织块的切片,脱蜡至水并进行抗原修复;自然冷却后,置于磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline,PBS)中洗涤 3 次,避光孵育 25 min 后,再次洗涤 3 次。滴加 3%正常小牛白蛋白均匀覆盖组织,室温封闭 30 min 后,分别加入一抗 NSE 和 VEGF(1∶200),湿盒内 4 ℃孵育过夜,洗涤 3 次后,滴加二抗室温孵育 50 min。然后依次进行 PBS 洗涤、二氨基联苯胺(diaminobenzidine,DAB)显色、纯水冲洗、苏木素复染、梯度乙醇脱水、二甲苯脱水透明、中性树胶封片,最后进行显微镜镜检;采用图像分析系统(Image J)对数据进行统计分析,计算海马区阳性细胞的积分光密度值(integrated optical density,IOD),并通过 IOD 值除以目标分布区域的面积,得到平均吸光度值(average optical density, AOD)。

七、统计学方法

实验结果采用 GraphPad Prism 9.4 作图展示。使用 SPSS 26.0 版统计软件进行相关的统计学分析,符合正态分布的计量资料均以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,2 组间差异进一步采用 LSD-t 多重比较,组内干预前后比较采用配对样本 $t$ 检验,$P<0.05$认为差异有统计学意义。

## 结　果

一、Morris 水迷宫实验

1.各组大鼠平均游泳速度比较:各组大鼠的平均游泳速度在干预前后组内差异均无统计学意义($P>0.05$),同时间点的组间差异亦无统计学意义($P>0.05$),说明各组大鼠的运动功能在干预前后无明显差异,具体数据详见表 2。

**表 2**　各组大鼠干预前后平均游泳速度比较(mm/s,$\bar{x}\pm s$)

| 分组 | 只数 | 干预前 | 干预后 |
|---|---|---|---|
| 正常组 | 8 | 275.25±57.99 | 280.75±52.58 |
| 假手术组 | 8 | 278.00±54.44 | 272.37±36.40 |
| 模型组 | 8 | 254.00±55.66 | 254.88±45.59 |
| 刺激组 | 8 | 266.50±52.71 | 268.63±57.65 |

2.各组逃避潜伏期及穿台次数和目标象限时间比较:干预前,模型组和刺激组大鼠的逃避潜伏期均长于正常组和假手术组,且组间差异有统计学意义($P<0.05$),模型组及刺激组大鼠的穿台次数和目标象限时间均明显少于正常组及假手术组($P<0.05$);而正常组与假手术组、模型组与刺激组的上述指标组间比较,组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。干预 4 周后,刺激组大鼠的逃避潜伏期较模型组明显缩短($P<0.05$),亦较干预前明显缩短($P<0.05$),但仍长于正常组和假手术组 ($P<0.05$);刺激组大鼠的穿台次数和目标象限时间均较模型组及组内干预前明显增加($P<0.05$),但仍少于同时间点正常组及假手术组($P<0.05$),具体数据详见表 3。

二、各组海马区 HE 染色

正常组和假手术组大鼠的海马神经元排列较为整齐,细胞形态饱满,胞质染色均匀,胞核形态清晰;模型组大鼠的神经元排列松散,细胞层数减少,可见大量神经元塌陷,胞核、胞质分界不清;而刺激组与模型组相比,细胞层数增多,细胞坏死情况明显好转,详见图 1。

三、免疫组化

1.各组海马区 NSE 及 VEGF 免疫组化染色:各组大鼠海马区标记抗体的显色剂使细胞浆内的NSE阳

**表 3**　各组大鼠干预前后逃避潜伏期、穿越平台次数及目标象限时间比较($\bar{x}\pm s$)

| 分组 | 只数 | 干预前 | | | 干预后 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 逃避潜伏期(s) | 穿台次数(次) | 目标象限时间(s) | 逃避潜伏期(s) | 穿台次数(次) | 目标象限时间(s) |
| 正常组 | 8 | 15.33±4.69 | 6.00±1.60 | 27.93±1.71 | 11.58±2.78 | 8.25±1.49 | 36.23±4.19 |
| 假手术组 | 8 | 12.82±3.32 | 6.63±1.92 | 27.93±3.39 | 11.97±2.48 | 7.25±2.19 | 34.15±3.49 |
| 模型组 | 8 | 29.04±6.84[a] | 1.63±1.19[a] | 17.51±1.74[a] | 31.83±5.22[a] | 2.13±0.99[a] | 18.06±2.25[a] |
| 刺激组 | 8 | 28.85±7.07[a] | 1.38±0.92[a] | 15.13±3.84[a] | 19.63±2.48[abc] | 4.75±1.67[abc] | 26.73±5.00[abc] |

注:与正常组及假手术组同时间点比较,[a]$P<0.05$;与模型组干预后比较,[b]$P<0.05$;与组内干预前比较,[c]$P<0.05$

性表达显示为棕色，正常组及假手术组海马区均可见 NSE 阳性细胞分布，刺激组局部也可见阳性细胞，而模型组细胞空泡较多，未见明显阳性细胞；免疫组化后可见细胞浆内的 VEGF 免疫反应产物呈现为棕色，模型组大鼠较正常组与假手术组海马区阳性细胞数量减少，而刺激组较模型组阳性细胞数量增加，且着色较深。详见图 2。

2.各组海马区 NSE 及 VEGF 表达的比较：免疫组化半定量染色结果显示，正常组和假手术组大鼠海马区 NSE 的 AOD 值组间差异无统计学意义（$P>0.05$），模型组较正常组及假手术组 AOD 值显著降低，且差异有统计学意义（$P<0.05$），刺激组 AOD 值较模型组明显升高（$P<0.05$），而与正常组及假手术组相比稍降低，差异无统计学意义（$P>0.05$），详见图 3A；正常组及假手术组大鼠海马区 VEGF 的 AOD 值组间差异无统计学意义（$P>0.05$），模型组 AOD 值较正常组和假手术组均明显降低（$P<0.05$），刺激组 AOD 值较模型组升高（$P<0.05$），而与正常组和假手术组相比虽稍有降低，但组间差异无统计学意义（$P>0.05$），详见图 3B。

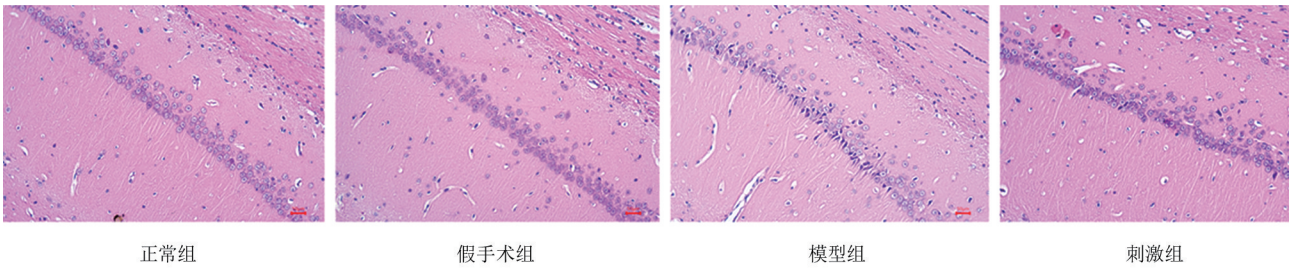


**图 1**　各组大鼠海马区 HE 染色的比较（HE 染色，×200）

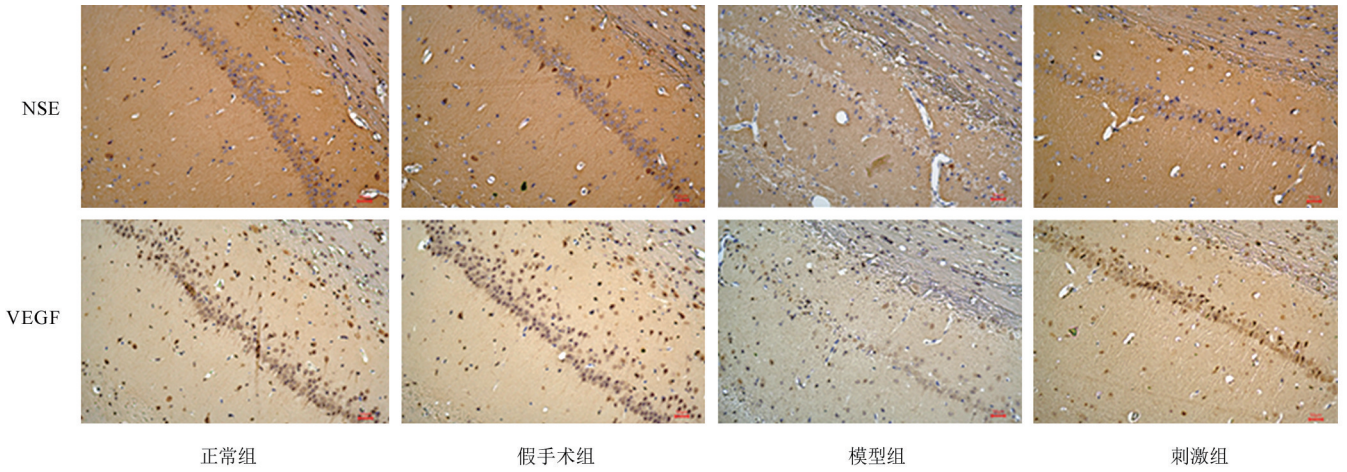


**图 2**　各组大鼠海马区 NSE 及 VEGF 免疫组化图（免疫组化染色，×200）

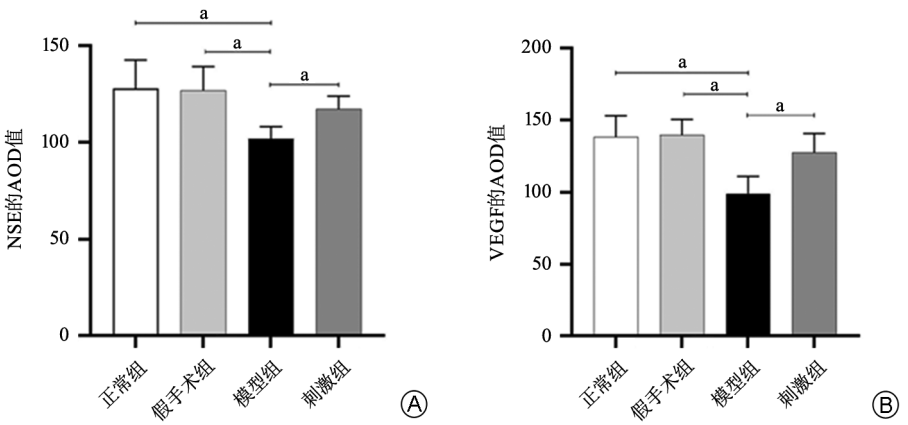


**图 3**　各组大鼠海马区 NSE 及 VEGF 表达的比较（$^{a}P<0.05$）

## 讨　论

血管性认知障碍是脑血管狭窄或闭塞、脑部血流动力学异常等慢性脑缺血疾病常见的功能障碍，尤以学习记忆功能减退为著[14]。由于认知障碍会影响患者的运动功能、言语功能、大小便控制能力及日常生活自理能力等，严重影响其康复进程，故减轻认知障碍将大大提升患者的治疗效果。海马对缺血极为敏感[15]，当脑组织缺血时，海马的慢性缺血缺氧状态会造成脑细胞不可逆损伤，机体的学习记忆能力下降，因此，重建缺血区血液供应有益于神经功能重塑[16]。目前对慢性脑缺血后认知障碍的治疗多集中于药物治疗、运动疗法、高压氧治疗、针刺治疗、电刺激及磁刺激等[17]，其中电刺激作为一种不良反应小且操作简单的治疗手段，可以通过调节突触可塑性[18]、抑制炎症反应[19]、改善血脑屏障[20]、减轻细胞凋亡[21]、促进新生血管生成[22]等途径改善慢性脑缺血所致的认知障碍，但关于刺激部位尚无确切定论。研究发现，坐骨神经电刺激引起的肌肉收缩可以增加海马区与学习记忆有关的物质（如 BDNF、星形胶质细胞）的生成，其作用机制可能与骨骼肌收缩分泌的肌因子通过循环血液迁移至脑组织有关[9,23]。此外，坐骨神经电刺激可以传入海马激活 N-甲基-D-门冬氨酸（N-methyl-D-aspartate receptor，NMDA）受体，诱发长时程增强（long-term potentiation，LTP）的产生，参与调节突触可塑性的变化，从而增强中枢神经系统的反应性，对于神经系统发育有重要意义[24-25]。本研究结果显示，经过坐骨神经电刺激后，刺激组大鼠的行为学指标较模型组明显改善，海马区神经元坏死程度减轻，说明坐骨神经电刺激可以改善慢性脑缺血大鼠的学习记忆功能。

作为神经元在糖酵解过程中最关键的蛋白，NSE 常存在于大脑神经元或神经内分泌细胞内，是神经分化成熟的标志，其表达强弱可以客观反映神经元的损害程度[26]。研究表明，当脑遭遇缺血、缺氧等损伤时，神经元中的 NSE 会通过破坏的细胞膜进入脑脊液，并透过血脑屏障释放入血[27]。本研究结果显示，坐骨神经电刺激后，模型组大鼠的海马区 NSE 阳性细胞较正常组及假手术组减少，而刺激组与模型组相比阳性细胞增多，说明慢性脑缺血时海马区神经元被大量破坏，而坐骨神经电刺激可以一定程度上改善这一现象。其可能的机制为：电刺激可以减少氧自由基的产生，减弱氧化应激反应，降低脑组织的炎性反应，达到保护神经的作用[28]；并改善了全身血液循环，使脑侧支循环增加、星形胶质细胞增殖加强了修复功能，可拯救濒临坏死的神经元[29]。

本研究主要针对海马区血管生成相关因子 VEGF 的表达进行检测，VEGF 是骨髓中的内皮祖细胞（endothelial progenitor cells，EPCs）在机体存在缺血区域时向外周血释放的一种细胞因子，可在缺血部位发挥促进新生血管形成的作用[30]，机体通过此途径可以改善缺血部位血供，保护神经细胞免受缺血性轴突变性，促进神经元存活[31]。有研究表明，坐骨神经电刺激使心肌缺血模型大鼠的血液及心脏毛细血管密度增高[32]，大脑中动脉栓塞模型大鼠在受电针刺激后也出现缺血区 VEGF 表达、新生血管生成增加等现象，功能障碍得到明显改善[33]。本研究中，模型组大鼠海马区 VEGF 的表达水平较正常组及假手术组减少，而刺激组表达量较模型组提升，表明脑缺血使大鼠海马区 VEGF 表达减少，机体无法完成自我修复，而坐骨神经电刺激弥补了这种不足。由此可以说明坐骨神经电刺激改善学习记忆功能的可能机制与海马区 VEGF 表达增加、脑部缺血区域的微循环改善有关。此外，本研究还发现，干预后刺激组大鼠海马区 NSE 和 VEGF 的表达与正常组及假手术组相比，差异无统计学意义，但行为学的相关指标差异仍有统计学意义，说明坐骨神经电刺激通过促进新生血管生成减轻了慢性脑缺血大鼠海马区神经元的损伤程度，也在一定程度上改善了学习记忆能力。由于改善程度与海马区 VEGF 的表达不完全呈正比，考虑慢性脑缺血导致的认知障碍除与 VEGF 表达降低、新生血管生成减少有关，还可能存在其它途径，有待于进一步考证和研究。

综上所述，坐骨神经电刺激可以改善慢性脑缺血大鼠的学习记忆功能，其作用机制可能与促进海马区新生血管的生成有关，这一结论为临床上坐骨神经电刺激治疗慢性脑缺血后认知功能障碍提供了理论依据。但电刺激对神经的保护作用较为复杂，本研究在探究作用机制方面仍存在一定的局限性，未来需进一步研究是否存在其他相关蛋白表达的变化。

## 参　考　文　献


[1] 项丽玲，李艳，曹利华，等.基于临床病症特点的慢性脑缺血动物模型分析[J].中药新药与临床药理，2021，32(1)：93-98. DOI：10.19378/j.issn.1003-9783.2021.01.013.

[2] Zong X，Wu S，Li F，et al. Transplantation of VEGF-mediated bone marrow mesenchymal stem cells promotes functional improvement in a rat acute cerebral infarction model[J]. Brain Res，2017，1676：9-18. DOI：10.1016/j.brainres.2017.08.006.

[3] 苏明珠，马跃文.放散式冲击波通过 Notch1/Hes1 通路调节脑缺血后海马组织中神经干细胞的增殖与分化[J].中国组织工程研究，2021，25(19)：3009-3015. DOI：10.3969/j.issn.2095-4344.3538.

[4] Wang D，Li L，Zhang Q，et al. Combination of electroacupuncture and constraint-induced movement therapy enhances functional recovery after ischemic stroke in rats[J]. J Mol Neurosci，2021，71(10)：2116-2125. DOI：10.1007/s12031-021-01863-1.

[5] Yamamoto K, Yamamoto T, Honjo K, et al. Electrical stimulation with periodic alternating intervals stimulates neuronal cells to produce neurotrophins and cytokines through activation of mitogen-activated protein kinase pathways[J]. Eur J Oral Sci, 2015, 123(6): 403-408. DOI: 10.1111/eos.12224.

[6] 王永贵.中国医学百科全书[M].上海:上海科学技术出版社, 1988:175-176.

[7] Johnson S, Ayling H, Sharma M, et al. External noninvasive peripheral nerve stimulation treatment of neuropathic pain: a prospective audit [J]. Neuromodulation, 2015, 5(18): 384-391. DOI: 10.1111/ner.12244.

[8] Lv X, Tang R, Gao Z, et al. Activation of the primary motor cortex using fully implanted electrical sciatic nerve stimulation[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(5): 3357-3364. DOI: 10.3892/etm.2019.7993.

[9] Maekawa T, Ogasawara R, Tsutaki A, et al. Electrically evoked local muscle contractions cause an increase in hippocampal BDNF[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2018, 43(5): 491-496. DOI: 10.1139/apnm-2017-0536.

[10] 陈雪玲,姜峰.刺激外周神经对幼鼠脊髓、海马 c-fos 蛋白表达的影响[J].山东医药, 2012, 52(32): 28-30. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2012.32.010.

[11] Zhang ZY, Liu Z, Deng HH, et al. Effects of acupuncture on vascular dementia (VD) animal models: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Complement Altern Med, 2018, 18(1): 1-10. DOI: 10.1186/s12906-018-2345-z.

[12] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2012.03.004.

[13] 王志福,俞向梅,姚冉冉,等.SD 大鼠坐骨神经体表定位及相关针刺穴位的应用解剖研究[J].福建中医药大学学报, 2012, 22(6): 13-15. DOI: 10.13261/j.cnki.jfutcm.002727.

[14] Everts R, Wapp M, Burren Y, et al. Cognitive and emotional effects of carotid stenosis[J]. Swiss Med Wkly, 2014, 144: 1-8. DOI: 10.4414/smw.2014.13970.

[15] Hou Y, Xie G, Miao F. Pterostilbene attenuates lipopolysaccharide-induced learning and memory impairment possibly via inhibiting microglia activation and protecting neuronal injury in mice[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2014, 54: 92-102. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.03.015.

[16] Greenberg DA. Poststroke angiogenesis, pro: making the desert bloom [J]. Stroke, 2015, 46(5): e101-e102. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007641.

[17] 郭雅碧,郑彩霞,陆敏.慢性脑缺血致学习记忆功能障碍研究进展[J].中国康复医学杂志, 2016, 31(9): 1031-1036. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2016.09.022.

[18] He X, Yan T, Chen R. Acute effects of electro-acupuncture (EA) on hippocampal long term potentiation (LTP) of perforant path-dentate gyrus granule cells synapse related to memory[J]. Acupunct Electrother Res, 2012, 37(2-3): 89-101. DOI: 10.3727/036012912x13831831256168.

[19] Xu A, Tang Y, Zeng Q, et al. Electroacupuncture enhances cognition by promoting brain glucose metabolism and inhibiting inflammation in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease: a pilot study[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 77(1): 387-400. DOI: 10.3233/JAD-200242.

[20] Fan XW, Chen F, Chen Y, et al. Electroacupuncture prevents cognitive impairments by regulating the early changes after brain irradiation in rats[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122087. DOI: 10.1371/journal.pone.0122087.

[21] Hou Z, Qiu R, Wei Q, et al. Electroacupuncture improves cognitive function in senescence-accelerated P8 (SAMP8) mice via the NLRP3/Caspase-1 pathway[J]. Neural Plast, 2020, 2020: 8853720. DOI: 10.1155/2020/8853720.

[22] Zheng ZT, Dong XL, Li YD, et al. Electrical stimulation improved cognitive deficits associated with traumatic brain injury in rats[J]. Brain Behav, 2017, 7(11): 1-7. DOI: 10.1002/brb3.667.

[23] Gardner JC, Dvoretskiy SV, Yang Y, et al. Electrically stimulated hind limb muscle contractions increase adult hippocampal astrogliogenesis but not neurogenesis or behavioral performance in male C-57BL/6J mice[J]. Sci Rep, 2020, 10: 1-13. DOI: 10.1038/s41598-020-76356-z.

[24] 杨坦.NMDA 受体参与电刺激坐骨神经诱导的大鼠海马 CA1 区长时程增强[J].中国疼痛医学杂志, 2015, 21(2): 92-96. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2015.02.004.

[25] Wu J, Hu Q, Huang D, et al. Effect of electrical stimulation of sciatic nerve on synaptic plasticity of spinal dorsal horn and spinal c-fos expression in neonatal, juvenile and adult rats[J]. Brain Res, 2012, 1448: 11-19. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.02.002.

[26] Dichev V, Kazakova M, Sarafian V. YKL-40 and neuron-specific enolase in neurodegeneration and neuroinflammation[J]. Rev Neurosci, 2020, 31(5): 539-553. DOI: 10.1515/revneuro-2019-0100.

[27] 李艳玲,丁煌,傅馨莹,等.黄芪甲苷配伍三七总皂苷对脑缺血大鼠 BMSCs 移植后神经修复的影响[J].中草药, 2021, 52(21): 6537-6544. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.21.011.

[28] Dominguini D, Steckert AV, Abatti MR, et al. The protective effect of PK-11195 on cognitive impairment in rats survived of polymicrobial sepsis[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(6): 2724-2733. DOI: 10.1007/s12035-021-02294-0

[29] Crane PK, Gibbons LE, Dams-O'Connor K, et al. Association of traumatic brain injury with late-life neurodegenerative conditions and neuropathologic findings[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(9): 1062-1069. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1948

[30] Zhang S, Zhi Y, Li F, et al. Transplantation of in vitro cultured endothelial progenitor cells repairs the blood-brain barrier and improves cognitive function of APP/PS1 transgenic AD mice[J]. J Neurol Sci, 2018, 387: 6-15. DOI: 10.1016/j.jns.2018.01.019.

[31] Safar MM, Arab HH, Rizk SM, et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells protect against scopolamine-induced Alzheimer-like pathological aberrations[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(3): 1403-1418. DOI: 10.1007/s12035-014-9051-8.

[32] Wan C, Li J, Yang C, et al. Dynamics of endogenous endothelial progenitor cells homing modulated by physiological ischemia training[J]. J Rehabil Med, 2015, 47(1): 87-93. DOI: 10.2340/16501977-1891.

[33] Xie C, Gao X, Luo Y, et al. Electroacupuncture modulates stromal cell-derived factor-1α expression and mobilization of bone marrow endothelial progenitor cells in focal cerebral ischemia/reperfusion model rats [J]. Brain Res, 2016, 1648(Pt A): 119-126. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.07.038.

(修回日期:2023-09-03)
(本文编辑:汪 玲)