

刘伟,胡鹏,冯波. 血管性痴呆大鼠模型的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(6): 805-809.
Liu W, Hu P, Feng B. Research progress of rat models of vascular dementia [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(6): 805-809.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.06.018

血管性痴呆大鼠模型的研究进展

刘伟^{1#}, 胡鹏^{2#}, 冯波^{1*}

(1. 滨州医学院附属医院神经内科, 滨州 256603; 2. 滨州医学院附属医院脊柱外科, 滨州 256603)

【摘要】 动物模型可模拟人类血管性痴呆的发病机制、病理改变及临床症状, 为血管性痴呆的预防、诊断及治疗提供新思路, 这对于血管性痴呆的研究具有重要意义。本文拟就血管性痴呆大鼠模型的制作方法进行浅析, 为实验者选择动物模型提供参考及借鉴。

【关键词】 痴呆, 血管性; 模型, 动物

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 06-0805-05

Research progress of rat models of vascular dementia

LIU Wei^{1#}, HU Peng^{2#}, FENG Bo^{1*}

(1. Department of Neurology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, China.
2. Department of Spinal Surgery, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603)
Corresponding author: FENG Bo. E-mail: fpp-99@163.com

【Abstract】 Animal models can simulate the pathogenesis, pathological changes and clinical symptoms of vascular dementia seen in humans, and provide new ideas for the prevention, diagnosis and treatment of vascular dementia, therefore, important for research of vascular dementia. This paper reviews the rat modeling method for vascular dementia, and provides references for researchers regarding selection of animal models.

【Keywords】 dementia; vascular; models; animal

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 是由于脑血管病危险因素或脑血管病变引起的认知功能损害^[1]。血管性痴呆的病理改变可能与脑血流量不足导致的脑血管屏障受损、神经炎性反应、神经元损伤及弥漫性白质改变包括髓鞘丢失、轴突异常等有关^[2-3]。VaD 目前已成为导致痴呆的第二大病因, 仅次于阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)^[2]。VaD 可以得到有效的预防, 延缓痴呆的进展过程。因此积极防治 VaD 以及研究有效药物显得尤为重要, 诸多实验者将设计理想的动物模型视为研究 VaD 治疗的第一步。本文将对 VaD 大鼠模型制作方法进行阐述。

1 实验动物的选择及注意事项

动物模型的选择应该尽量满足以下几个条件: 1. 实验动物脑血管解剖特点与人类相似; 2. 实验动物易获得、易饲养管理; 3. 制作模型简单, 存活率高, 易观察实验指标; 4. 实验动物及造模过程符合伦理道德规范。相对于家兔、猫、狗、非人灵长类等动物, 啮齿类动物在综合条件下更符合大多数实验者的选择^[4]。其中大鼠体积大, 血管较粗, 易于操作, 因此 VaD 动物模型以大鼠最为常见, 实验时一般选

【基金项目】 山东省医药卫生科技计划 (2015WS0482, 2017WS752)。
Funded by Shandong Medicine and Health Science Technology Project (2015WS0482, 2017WS752).

【作者简介】 刘伟 (1994—), 女, 研究生, 研究方向: 神经病学。Email: 18853968718@sina.cn;
胡鹏 (1979—) 男, 博士, 副教授, 研究方向: 腰椎退行性疾病。Email: qyhupeng@163.com。
共同第一作者

【通信作者】 冯波 (1981—), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 神经病学。Email: fpp-99@163.com

择成年、体重为 (250 ± 20) g 的 SPF 级 SD 雄性大鼠或 Wistar 雄性大鼠。

在整个实验过程中应该保持实验环境舒适且相对恒定。一般环境温度设为 $(21\sim 25)$ ℃左右,湿度为 50%–70%,且提供足够的食物和水供大鼠自由获取,光照时间一般为 12 h/d^[5–7]。麻醉大鼠时可以选择腹腔内注射 1% 戊巴比妥钠 (50 mg/kg)^[6],也有实验选择使大鼠吸入 4% 异氟烷预麻醉后使用 2% 异氟烷维持麻醉状态^[7]等。术后为防止大鼠发生感染影响实验结果甚至死亡,在缝合切口后可应用青霉素、庆大霉素等抗生素^[8–9]。

2 动物模型制备方法

2.1 血管外阻断法

血管外阻断法通过闭塞颅内大动脉或脑缺血再灌注导致脑血流量显著减少而引起颅内局部血流动力学改变,发生大脑白质受损、神经炎症反应及大脑皮层及海马区神经元受损或死亡,进而出现认知功能缺陷^[6–7]。此外,脑缺血再灌注会产生羟自由基,明显地增加了大鼠大脑皮质和海马内丙二醛的含量,丙二醛通过影响 DNA 的复制、转录及传递影响蛋白质的合成及功能,最终导致脑组织结构及功能紊乱^[10]。

2.1.1 永久性结扎双侧颈总动脉

大鼠于实验前 12 h 开始禁食,不禁水。麻醉后将大鼠固定于实验台上,消毒后沿颈正中线切开皮肤约 4~5 cm,暴露并分离出双侧颈总动脉,此时需注意避免损伤迷走神经,永久性结扎双侧颈总动脉。若有对照组,则对照组大鼠只分离双侧颈总动脉而不结扎,术后缝合皮肤、消毒并应用抗生素^[5,11–15]。有研究将此法改良为分次进行的永久性结扎双侧颈总动脉,即先结扎一侧颈总动脉,3~7 d 后再行结扎对侧颈总动脉^[7,16]。由于大鼠侧支循环具有个体差异性,因此结扎颈总动脉后所造成的卒中严重程度不同,脑血流量严重不足时可导致大鼠死亡。改良后的手术方法结扎一侧颈总动脉后通过大脑侧支循环逐步代偿后再行结扎对侧颈总动脉,不至于使脑血流量骤然减少导致大鼠死亡。该方法提高了大鼠存活率,但目前应用较少,还需重复验证该方法的稳定性及可靠性。

2.1.2 双血管阻断法

双血管阻断法^[17–20]与永久性结扎双侧颈总动脉法相似,但其分离出双侧颈总动脉后不直接结

扎,而是使用血管夹夹闭颈总动脉 10 min 后松开,等待 10 min 后再次夹闭,重复 2~3 次后缝合皮肤、消毒并应用抗生素。也有实验^[20]是将其夹闭 20 min 后再松开血管夹,待血管放松 10 min 后再次夹闭。目前尚无统一标准规定夹闭、放松时间及重复次数,还需进一步研究夹闭和放松时间及重复次数对实验结果的影响。

2.1.3 四血管阻断法

四血管阻断法^[21–23]与双血管阻断法不同之处在于先将椎动脉永久性闭塞,即大鼠麻醉后以俯卧位固定于实验台,沿背部正中中线切开皮肤后,充分暴露双侧第 1 颈椎横突翼小孔,用电凝针烧灼翼小孔内的椎动脉,缝合皮肤并消毒。而后再从前正中中线切开皮肤,分离出双侧颈总动脉进行夹闭、松开数次,最后缝合皮肤、消毒并应用抗生素。夹闭及松开时间、重复次数尚无统一标准。该方法需要做两个切口,操作步骤复杂、感染风险大,实验动物耐受性差。

2.2 血管内栓塞法

血管内栓塞法一般可用血凝块、胆固醇晶体、微球^[24]、石蜡等作为栓子。小栓子进入颅内后造成多发性脑梗死灶,且多位于于大脑中动脉供血区,造成相应部位的脑组织缺血,从而出现认知功能障碍。值得注意的是线栓法有所不同,其原理同血管外阻断法相似,通过阻断大脑中动脉使脑血流量持续降低,引起神经元损伤,形成血管性痴呆动物模型。

2.2.1 线栓法

该方法最初由 Longa 提出,即将尼龙线一端烫成光滑的球面作为线栓,将麻醉后的大鼠固定于试验台上,消毒后沿颈正中线做切口,暴露并分离出颈总动脉、颈外动脉、及颈内动脉,结扎颈外动脉后,可沿颈总动脉插入栓线进入颈内动脉,也可于分叉处直接将栓线插入颈内动脉,留置一段时间后将栓线取出,达到脑缺血再灌注的效果^[25–27]。留置时间过短有可能达不到脑缺血效果,大鼠可能无明显神经系统受损症状因而不能纳入研究,而时间过长又会导致大鼠颅内严重缺血甚至死亡,国内大部分实验者选择留置 2 h^[28]。有研究将此法改良为结扎颈总动脉近心端、颈外动脉根部后,用血管夹暂时夹闭颈内动脉根部,于颈总动脉剪一小口,将线栓沿颈总动脉插入颈内动脉,至血管夹处快速松开血管夹使线栓进入颈内动脉,进入颈内动脉约 18~

25 mm 后感到稍有阻力时于颈内动脉根部牢牢固定线栓,消毒并缝合手术切口^[29]。研究表明,实验环境及围手术期护理相同的情况下,改良后的线栓法成功率明显高于 Longa 的方法,且手术操作更加简单,动物模型更加稳定^[30]。

线栓法具有无需开颅、术后动物生命体征稳定等优点,是目前认可度较高的一个血管性痴呆模型。但仍然存在一些问题,比如线栓进入的部位对实验的影响、估量线栓进入的长度、线栓停留的时间等,值得我们不断探讨与改进。

2.2.2 血凝块

在大鼠身上取血后经无菌干燥后形成血凝块,加入生理盐水制成混悬液。大鼠麻醉后暴露颈总动脉及颈外动脉,结扎颈外动脉后将混悬液注入颈总动脉,小栓子沿颈总动脉、颈内动脉进入颅内,形成多发性脑梗死动物模型^[31-32]。有研究将大鼠自身静脉血 0.6 mL 与 200 U/mL 凝血酶 0.15 mL 混合,放入 PE50 管静置 4 h 形成血凝块,再将血凝块切成小血栓放入 PE50 管中备用。暴露颈总动脉、颈外动脉、颈内动脉及其他小动脉后,将颈外动脉及其他小动脉永久性结扎,将颈总动脉及颈内动脉暂时夹闭,把含有小栓子的 PE50 管插入颈总动脉分叉处,打开血管夹向动脉内输注小栓子,造成颅内多发梗死灶^[33]。

2.2.3 胆固醇晶体

此法与血凝块法相似,使用过滤器过滤出大小为 70~100 μm 的胆固醇晶体并用生理盐水稀释,每只大鼠使用 300 μL 的生理盐水稀释 500 $\pm$ 100 个胆固醇晶体。麻醉大鼠后沿颈正中中线做切口,暴露并分离颈总动脉、颈外动脉及颈内动脉,结扎颈外动脉并用血管夹夹闭颈总动脉及颈内动脉,将 1 mL 注射器连接至 PE50 管上,插入颈总动脉分叉处,在 1 min 内缓慢向血管内注射晶体并移除血管夹,从而形成多发性脑梗死动物模型^[34-35]。

2.3 高危因素导致的 VaD

2.3.1 高血压^[36-37]

自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 是 Wistar 大鼠通过选择性交配培育出的一种大鼠,其高血压发生率高,具有脑卒中倾向。在自发性高血压大鼠发生脑卒中后,对存活的大鼠进行认知功能评估筛选出符合实验条件的动物模型^[36-37]。自发性高血压大鼠通过引起小血管内皮损伤导致白质及髓鞘损伤、神经炎性反应及神经元损伤等形成高血压脑卒中模型^[36]。但由于高血压

所造成的卒中部位及严重程度不确定,且此大鼠模型费用较高,实验周期长,该实验模型应用较少。

2.3.2 糖尿病

给予大鼠高糖饮食 4 周,禁食 12 h 后测量体重及空腹血糖。将链脲佐菌素 (50 mg/kg) 溶于 0.1 mmol/L 柠檬酸缓冲液中,在避光条件下给予大鼠一次性腹腔注射,48 h 后测量大鼠血糖,若空腹血糖 > 11.1 mmol/L 则表示糖尿病大鼠造模成功,再通过认知功能评估筛选出有认知功能障碍的大鼠模型^[36,38-39]。已有研究表明长期高血糖状态会加速动脉粥样硬化进程,导致小血管闭塞,最终引起脑卒中。此外,糖尿病大鼠认知功能缺陷可能与海马区小胶质细胞活化、树突状细胞密度降低及氧化应激等有关^[36]。

2.4 认知功能评估

通过血管外阻断法、血管内阻断法或其他实验方法造模后需要通过行为学实验进行认知功能评估,以确保造模成功。评估大鼠认知功能常用的方法有迷宫实验、新物体识别、条件性恐惧实验以及主动回避任务及被动回避任务等^[40]。其中以 Morris 水迷宫应用最为广泛,需要进行手术的一般在术后 6~8 周开始进行认知功能评估实验^[8,11-13]。

2.4.1 Morris 水迷宫实验

准备一个直径为 160 cm,高度为 50 cm 的圆形水池,水温维持在 24~26 $^{\circ}\text{C}$,水池上方固定一个连接到电脑程序的摄像头,将水池分为四个象限,在目标象限中心放置一个直径为 10 cm 的可移动平台,距离水面约 2 cm,可在水中加入墨汁或牛奶更好地隐匿平台。在 5 d 的训练实验中,让大鼠面向水池壁后从不同象限将其放入水池中,使大鼠在规定时间内寻找平台,规定时间可为 60 s、90 s 或 120 s 不等,大鼠到达平台后使其停留 10 s 并记录逃避潜伏期,若规定时间内大鼠未能寻找到平台则引导其到平台上停留 10 s,逃避潜伏期记录为规定的时间。每天进行 2~3 次,每次间隔 10 min。第 6 天时,移除平台,使大鼠自由游泳并记录其穿过平台的次数及停留时间,作为评估大鼠记忆能力的指标。在实验过程中水池及平台大小可以因实验室条件不同而做一定的调整。

2.4.2 新物体识别实验

新物体识别实验^[40-41]将大鼠置于一个固定大小的场地中,在没有任何物体的情况下让大鼠熟悉环境 5 min。次日将两个相同的物体放在场地两个相对的角落中,记录 10 min 内大鼠探索两个物体的时间。利用大鼠喜爱探索新事物的天性,在第 3 天

将其中一个物体换成一个不同的新物体,记录 10 min 内大鼠探索旧物体和新物体的时间,作为评估大鼠记忆能力的指标。每次实验前用 70% 的酒精清洗物体和场地。

2.4.3 被动回避任务

被动回避任务^[40, 42]需准备一个由大小相同的暗室和光室组成的回避装置,两室间有可滑动的隔板间隔。利用大鼠偏爱黑暗环境的天性,将大鼠放置在光室内,移开隔板,记录大鼠进入暗室的潜伏期。当大鼠四只爪子完全进入暗室时关闭隔板并给予大鼠足部 0.5 mA 电击 10 s,电击结束后立即将大鼠从装置中取出,放回笼子中。第二天,再次将大鼠放置在光室中,移开隔板,记录大鼠进入暗室的潜伏期,作为评估大鼠记忆能力的指标,若 300 s 后大鼠仍未进入暗室,则实验结束,潜伏期记为 300 s。

3 展望

现应用较多的血管性痴呆大鼠模型为永久性双侧颈总动脉阻断法、双血管阻断法、线栓法,其均是通过阻断颅内大动脉造成脑血流量减少,引起认知功能障碍,但在操作过程中实验动物容易失血过多而死亡,这对实验者的操作技术提出了更高的要求。造模后可应用磁共振明确实验动物卒中部位及责任血管^[7],或使用多普勒检测仪在术前、术中、术后监测脑血流量,同时通过 Morris 水迷宫等行为学实验评估认知功能障碍程度,确保动物模型符合实验条件^[10, 43]。

总之,建立一种生理指标稳定、模型重复性好、简单易操作的血管性痴呆动物模型有助于我们对血管性痴呆的发病机制、病理改变及临床症状的认识。

参 考 文 献(References)

- [1] Singh V, Dhamoon MS, Allaid S. Stroke risk and vascular dementia in South Asians [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(9): 43.
- [2] Wang F, Cao Y, Ma L, et al. Dysfunction of cerebrovascular endothelial cells: prelude to vascular dementia [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10(1): 376.
- [3] Kalaria RN. The pathology and pathophysiology of vascular dementia [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134 (Pt B): 226–239.
- [4] 刘盼功, 杜洋, 赵晓峰等. 脑缺血动物模型动物选择研究 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(09): 2372–2373.
Liu PG, Du Y, Zhao XF, et al. Animal model selection in cerebral ischemia [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2010, 21(09): 2372–2373.
- [5] Zhu JD, Wang JJ, Zhang XH, et al. Panax ginseng extract attenuates neuronal injury and cognitive deficits in rats with vascular dementia induced by chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(4): 664–672.
- [6] Qin Y, Ji M, Deng T, et al. Functional and morphologic study of retinal hypoperfusion injury induced by bilateral common carotid artery occlusion in rats [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 80.
- [7] Rots ML, de Borst GJ, van der Toorn A, et al. Effect of bilateral carotid occlusion on cerebral hemodynamics and perivascular innervation: An experimental rat model [J]. *J Comp Neurol*, 2019, 527: 2263–2272.
- [8] Guo LL, Wang DS, Xu YY. Effects of IL-1 β on hippocampus cell apoptosis and learning ability of vascular dementia rats [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(18): 6042–6048.
- [9] Huang K, Shen L, Niu T, et al. Naomaitai ameliorated brain damage in rats with vascular dementia by PI3K/PDK1/AKT signaling pathway [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2019; 2019: 2702068.
- [10] 孟敏, 李林. 双侧颈总动脉结扎致血管性痴呆大鼠模型研究进展 [J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(3): 309–312.
Meng M, Li L. Progress in vascular dementia rat model induced by bilateral common carotid artery ligation [J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2018, 24(3): 309–312.
- [11] Li H, Liu Y, Lin LT, et al. Acupuncture reversed hippocampal mitochondrial dysfunction in vascular dementia rats [J]. *Neurochem Int*, 2016, 92: 35–42.
- [12] Liu DD, Yuan X, Chu SF, et al. CZ-7, a new derivative of Claulansine F, ameliorates 2VO-induced vascular dementia in rats through a Nrf2-mediated antioxidant responses [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(4): 425–440.
- [13] Jiang X, Niu X, Guo Q, et al. FoxO1-mediated autophagy plays an important role in the neuroprotective effects of hydrogen in a rat model of vascular dementia [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 356: 98–106.
- [14] Park JM, Kim YJ, Song MK, et al. Genomewide DNA methylation profiling in a rat model with vascular dementia [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 123–130.
- [15] Wang DP, Yin H, Kang K, et al. The potential protective effects of cannabinoid receptor agonist WIN55, 212-2 on cognitive dysfunction is associated with the suppression of autophagy and inflammation in an experimental model of vascular dementia [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 267: 281–288.
- [16] 黄文革, 郭芬芬, 刘慰华, 等. 血管性痴呆动物模型制作方法的改良 [J]. *中国比较医学杂志*, 2011, 21(5): 49–52+84.
Huang WG, Guo FF, Liu WH, et al. Improvement of vascular dementia model in rats [J]. *Chin J Comp Med*, 2011, 21(5): 49–52+84.
- [17] Fan M, Jin W, Zhao H, et al. Lithium chloride administration prevents spatial learning and memory impairment in repeated cerebral ischemia-reperfusion mice by depressing apoptosis and increasing BDNF expression in hippocampus [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 291: 399–406.

- [18] Impellizzeri D, Siracusa R, Cordaro M, et al. N-Palmitoylethanolamine-oxazoline (PEA-OXA): A new therapeutic strategy to reduce neuroinflammation, oxidative stress associated to vascular dementia in an experimental model of repeated bilateral common carotid arteries occlusion [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 125: 77–91.
- [19] Tiwari N, Bhatia P, Kumar A, et al. Potential of carnosine, a histamine precursor in rat model of bilateral common carotid artery occlusion-induced vascular dementia [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2018, 32(5): 516–531.
- [20] Xue Y, Qu ZZ, Fu J, et al. The protective effect of astaxanthin on learning and memory deficits and oxidative stress in a mouse model of repeated cerebral ischemia/ reperfusion [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 131: 221–228.
- [21] Cho CH, Byun HR, Jover-Mengual T, et al. Gadd45b acts as neuroprotective effector in global ischemia-induced neuronal death [J]. *Int Neurol J*, 2019, 23 (Suppl 1): S11–21.
- [22] Kamisli S, Basaran C, Batcioglu K, et al. Neuroprotective effects of the new Na channel blocker rs100642 in global ischemic brain injury [J]. *Arch Med Sci: AMS*, 2019, 15(2): 467–474.
- [23] Nogami-Hara A, Nagao M, Takasaki K, et al. The Japanese Angelica acutiloba root and yokukansan increase hippocampal acetylcholine level, prevent apoptosis and improve memory in a rat model of repeated cerebral ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 214: 190–196.
- [24] Takagi K. The model of stroke induced by microsphere embolism in rats [J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi. Folia Pharmacol Jpn*, 2003, 121(6): 440–446.
- [25] Fang Y. Electroacupuncture at the Wangu acupoint suppresses expression of inflammatory cytokines in the hippocampus of rats with vascular dementia [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2016, 13(5): 17–24.
- [26] Xu H, Hua Y, Zhong J, et al. Resveratrol delivery by albumin nanoparticles improved neurological function and neuronal damage in transient middle cerebral artery occlusion rats [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1403.
- [27] Lopez MS. Modeling transient focal ischemic stroke in rodents by intraluminal filament method of middle cerebral artery occlusion [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1717: 101–113.
- [28] 袁洪霞, 朱世杰, 石国凤等. 线栓法大鼠局灶性脑缺血模型制备研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2019, 35(5): 677–678.
Yuan HX, Zhu SJ, Shi GF, et al. Progress in the preparation of focal cerebral ischemia model in rats by suture method [J]. *Mod Med Health*, 2019, 35(5): 677–678.
- [29] Martha SR, Collier LA, Davis SM, et al. Early acid/base and electrolyte changes in permanent middle cerebral artery occlusion: Aged male and female rats [J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(1): 179–190.
- [30] 杨赞章, 陈虹. 线栓法制备大鼠局灶性脑缺血模型的改进与体会 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(9): 2189–2190.
Yang ZZ, Chen H. Improvement and experience in suture methods for rat model of focal cerebral ischemia [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2008, 19(9): 2189–2190.
- [31] Li QQ, Shi GX, Yang JW, et al. Hippocampal cAMP/PKA/CREB is required for neuroprotective effect of acupuncture [J]. *Physiol Behav*, 2015, 139: 482–490.
- [32] Liu CZ, Li ZG, Wang DJ, et al. Effect of acupuncture on hippocampal Ref-1 expression in cerebral multi-infarction rats [J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(3): 305–312.
- [33] Si Z, Liu J, Hu K, et al. Effects of thrombolysis within 6 hours on acute cerebral infarction in an improved rat embolic middle cerebral artery occlusion model for ischaemic stroke [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2468–2474.
- [34] Venkat P, Chopp M, Zacharek A, et al. White matter damage and glymphatic dysfunction in a model of vascular dementia in rats with no prior vascular pathologies [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 50: 96–106.
- [35] Venkat P, Chopp M, Zacharek A, et al. Sildenafil treatment of vascular dementia in aged rats [J]. *Neurochem Int*, 2019, 127: 103–112.
- [36] Venkat P, Chopp M. Models and mechanisms of vascular dementia [J]. *Exp Neurol*, 2015, 272: 97–108.
- [37] Jalal FY, Yang Y, Thompson J, et al. Myelin loss associated with neuroinflammation in hypertensive rats [J]. *Stroke*, 2012, 43(4): 1115–1122.
- [38] Kawamoto EM, Cutler RG, Rothman SM, et al. TLR4-dependent metabolic changes are associated with cognitive impairment in an animal model of type 1 diabetes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 433(2): 731–737.
- [39] Thomas J, Garg ML, Smith DW. Dietary resveratrol supplementation normalizes gene expression in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic C57Bl/6 mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(3): 313–318.
- [40] 郑前敏, 徐平. 认知功能相关的动物行为学实验研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(7): 85–89.
Zheng QM, Xu P. Research of animal behavior assessment about cognitive functions [J]. *Chin J Comp Med*, 2016, 26(7): 85–89.
- [41] Sohn E, Kim YJ, Lim HS, et al. Hwangryunhaedok-Tang exerts neuropreventive effect on memory impairment by reducing cholinergic system dysfunction and inflammatory response in a vascular dementia rat model [J]. *Molecules*, 2019, 24(2): pii:E343.
- [42] Yin S, Bai W, Li P, et al. Berberine suppresses the ectopic expression of miR-133a in endothelial cells to improve vascular dementia in diabetic rats [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(8): 708–716.
- [43] Wang XR, Shi GX, Yang JW, et al. Acupuncture ameliorates cognitive impairment and hippocampus neuronal loss in experimental vascular dementia through Nrf2-mediated antioxidant response [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 1077–1084.