

基础研究

DOI: 10.11699/cyxb20130301

血管性痴呆大鼠模型中海马的组织病理学和超微结构变化

孙洁芸, 余天平, 张 雄, 李 昱

(重庆医科大学基础医学院病理学教研室、重庆医科大学神经科学中心、重庆市神经生物学重点实验室, 重庆 400016)

【摘要】目的:通过光镜和电镜观察并探讨慢性脑血流灌注不足大鼠海马的组织病理学和超微结构的动态变化。**方法:**将 60 只 SD 大鼠随机分为模型组和假手术组, 其中模型组 50 只, 假手术组 10 只。模型组采用永久性双侧颈总动脉结扎术方法建立血管性痴呆大鼠模型后, 再随机分为术后 1、7、14、21 d 组和 28 d 组, 每组 10 只; 假手术组麻醉后只分离双侧颈总动脉而不结扎。不同时间点断颈处死大鼠, 取大脑, 切片, 分别在光镜和电镜下观察海马神经元的动态变化。**结果:**与假手术组相比, 各模型组大鼠海马 CA1 区神经元数量均显著减少 ($P=0.000$), 其中术后 14 d 组海马 CA1 区神经元最少, 超微结构显示神经元变性, 核固缩, 而后随着脑血流的恢复, 海马神经元数量逐渐增加, 神经元损伤有所改善。**结论:**在慢性脑血流灌注不足早期, 海马神经元损伤是可逆的, 为临床对慢性脑血流灌注不足患者进行早期治疗以预防血管性痴呆提供理论依据。

【关键词】血管性痴呆; 海马; 组织病理学; 超微结构

【中国图书分类法分类号】R749.1+3

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-08-04

Histopathological and ultrastructural changes in the hippocampus of rats with vascular dementia

SUN Jieyun, YU Tianping, ZHANG Xiong, LI Yu

(Teaching and Research Section of Pathology, College of Basic Medicine, Institute of Neuroscience, Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Neurobiology)

【Abstract】Objective: To study the histopathological and ultrastructural changes in the hippocampus of rats with vascular dementia (VD) by light and electron microscopy. **Methods:** Totally 60 SD rats were randomly divided into sham-operated group ($n=10$) and model group ($n=50$). VD models were constructed by permanent bilateral common carotid artery ligation and 10 rats were killed at each time point (1, 7, 14, 21, 28 d) after operation (1, 7, 14, 21, 28 d model groups). Rats in sham-operated group were only separated, not ligated bilateral common carotid arteries. Histopathological and ultrastructural changes in the hippocampus were observed with microscopy and electron microscopy respectively at each time point with 10 killed VD rats. **Results:** Numbers of neurons in CA1 region of rats' hippocampus in model group were decreased significantly compared with those in sham-operated group, being the fewest in 14 d model group ($P=0.000$). Ultrastructural changes demonstrated the pyknosis and degeneration of neurons, however, with the recovery of cerebral blood flow supply, numbers of neurons were gradually increased and less neuron degeneration was observed with electron microscopy. **Conclusions:** At early stage of chronic cerebral hypoperfusion, degeneration of neurons in the hippocampus is reversible, which provides theoretic basis for early clinical treatment of chronic cerebral hypoperfusion in prevention of VD.

【Key words】vascular dementia; hippocampus; histopathology; ultrastructure

海马是大脑中与记忆和学习有关的关键区域, 是对脑缺血最敏感的部位之一^[1]。有研究表明, 慢性脑血流灌注不足 3 d 后光镜和电镜下即可观察到海马神经元肿胀、坏死现象^[2], 2 月和 4 月后光镜下均

可见海马 CA1 区神经元分布及数量减少, 电镜下变化以神经元变性、神经纤维变性和髓鞘溃变为主^[3]。然而, 血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 大鼠模型慢性脑血流灌注不足 4 周内的海马组织病理学和超微结构的动态变化研究较少。本实验采用永久性双侧颈总动脉结扎术 (two-vessel occlusion, 2VO) 方法构建 VD 大鼠模型, 通过研究慢性脑血流灌注不足, 4 周内不同时间点海马组织结构和超微结构

作者介绍: 孙洁芸, Email: 183803433@qq.com,

研究方向: 神经病理学。

通信作者: 李 昱, Email: liyu100@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 30973154)。

的动态变化,初步探讨 VD 发生的病理基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁级 SD 大鼠,4 月龄,雄性,体质量 250~300 g,购自重庆医科大学实验动物中心(动物许可证号:SCXK2007-0001)。实验中所涉及的动物均得到重庆医科大学动物委员会认可。

1.2 VD 大鼠模型的建立

采用 Liu 等^[9]介绍的经典方法构建大鼠慢性脑缺血灌注不足模型。将 60 只 SD 大鼠随机分为假手术组和模型组。手术前大鼠禁食 12 h,可自由饮水。用 3.5% 水合氯醛(350 mg/kg)对大鼠行腹腔注射麻醉,仰卧位固定,颈部备皮并消毒后,沿颈正中中线切开皮肤和皮下组织,长度约 1.5 cm,暴露颈部肌肉后,钝性分离双侧颈总动脉,模型组用丝线结扎双侧颈总动脉,缝合切口,假手术组(10 只)除不做 2VO 外,其余处理与模型组相同。模型组行 2VO 术后,将存活的大鼠再随机分为 5 组(即术后 1、7、14、21、28 d 组),每组 10 只。所有大鼠术后均给予充足的水和食物,置于温度 24℃~25℃、湿度 40%~70% 的房间,给予 12 h 光照、12 h 黑暗饲养。

1.3 组织学切片的制备

各组大鼠随机选择 7 只,分别于术后 1、7、14、21、28 d,用 3.5% 水合氯醛(350 mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠,暴露心脏,从左心室注入 PBS 缓冲液(0.01 mol/L, pH 7.4),同时剪开右心耳使血液流出,灌注约 100 ml PBS 缓冲液后再注入约 200 ml 的 4% 多聚甲醛溶液。灌注完毕后,将大鼠大脑完整取出,并放入 4% 多聚甲醛溶液中固定过夜,然后将大脑从视交叉处向后切成厚约 3 mm 的薄片,梯度酒精脱水,二甲苯透明,浸蜡,石蜡包埋。用振动显微切片机将包埋好的脑片行冠状切片,厚约 5 μ m,裱于经多聚赖氨酸处理的载玻片上,在 50℃ 的烤箱中烘烤 24 h 后行 HE 染色。大鼠脑切片经二甲苯和梯度酒精中脱蜡, PBS 缓冲液(0.01 mol/L, pH 7.4)洗涤后,放入 0.5% 苏木精染液和 0.5% 伊红染液中染色数分钟。染色后经梯度酒精脱水,二甲苯透明,最后用中性树脂封片,光

学显微镜下观察。对每张玻片的海马 CA1 区,在高倍镜下(400 $\times$)随机选取 5 个视野计数神经元数量,取平均值。

1.4 电镜切片的制备

将各组大鼠中剩余的 3 只,分别于术后 1、7、14、21、28 d,断头处死,迅速取出完整大脑,将海马区用锋利刀片切割、修剪成 1 mm³ 大小,于 4℃ 的 2.5% 戊二醛溶液中浸泡固定 2 h 后,在 PBS 缓冲液(0.01 mol/L, pH 7.4)中反复漂洗数次,每次 20 min。将组织块放入 4℃ 的 1% 锇酸溶液固定 1 h 后,在 4℃ 条件下梯度酒精脱水,浸透,环氧树脂 618 树脂包埋,超薄切片机切片,200 目铜网捞片后用醋酸双氧铀染色和枸橼酸铅染色,于 12 000 倍放大的透射电镜下观察细胞形态、细胞器和细胞核的变化,照相并记录实验结果。

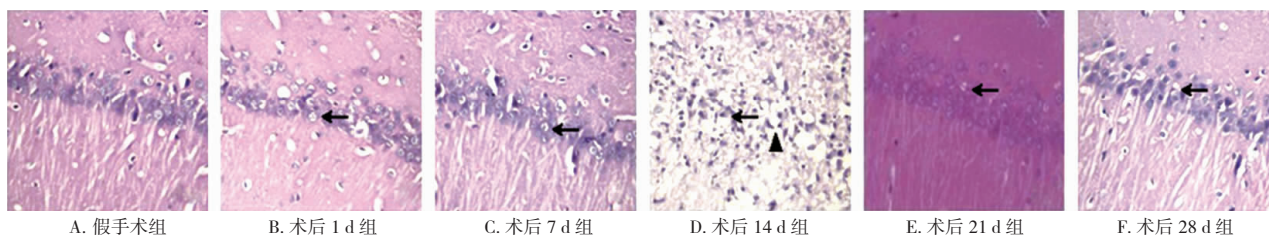
1.5 统计学分析

应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。实验数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。经正态性与方差齐性检验,方差齐,数据符合正态分布,故采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VD 大鼠模型中海马的组织病理学变化

HE 染色观察可见,假手术组大鼠海马锥体细胞形态结构正常,无变性,细胞排列紧密,细胞质丰富,细胞核圆而大,染色浅,核仁圆而完整;术后 1 d 组大鼠海马 CA1 区锥体细胞开始丢失,细胞排列紊乱,发生肿胀及核固缩,CA2、CA3 区细胞减少;术后 7 d 组大鼠海马 CA1 区锥体细胞减少并出现缺血性改变,细胞排列稀疏,细胞水肿,细胞核变小,深染,结构不清,呈核固缩改变,神经纤维排列紊乱,CA2、CA3 区细胞进一步减少;术后 14 d 组大鼠海马 CA1 区锥体细胞脱失现象最严重,细胞排列稀疏,细胞明显水肿,神经元突起缩短甚至消失,细胞核固缩为三角形或多角形,胞浆致密,周围出现空晕,CA2、CA3 区细胞明显脱失。术后 21 d 组和 28 d 组大鼠海马 CA1 区锥体细胞的数量随着脑血流的恢复又逐渐增加,但仍可见细胞排列紊乱、细胞水肿及核固缩等改变,CA2、CA3 区细胞数量也有所增加。见图 1。



A. 假手术组锥体细胞排列紧密,形态结构正常,细胞质丰富,细胞核圆而大;B. 术后 1 d 组锥体细胞开始减少,细胞发生肿胀、核固缩(←);C. 术后 7 d 组锥体细胞减少并出现缺血性改变,细胞明显水肿,细胞核体积变小、深染,核固缩(←);D. 术后 14 d 组锥体细胞丢失现象最严重,细胞排列紊乱,细胞核固缩(←),周围出现空晕(▲);E. 术后 21 d 组锥体细胞开始增加,但仍可见细胞水肿、核固缩(←);F. 术后 28 d 组锥体细胞进一步增加,但仍可见细胞水肿、核固缩(←)

图 1 各组大鼠海马的 HE 染色(400 $\times$)

Fig.1 HE staining of hippocampus in each group(400 $\times$)

统计结果显示,大鼠海马 CA1 区神经元数假手术组为 (56.29 ± 5.77) 个,术后 1 d 组为 (46.14 ± 4.91) 个,术后 7 d 组为 (40.49 ± 5.45) 个,术后 14 d 组为 (15.46 ± 4.82) 个,术后 21 d 组为 (34.46 ± 4.36) 个,术后 28 d 组为 (37.46 ± 4.22) 个。因此,与假手术组比较,各模型组大鼠海马 CA1 区神经元数量均减少,且差异有统计学意义(P 值均为 0.000)。见表 1。

表 1 大鼠海马 CA1 区神经元数 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Numbers of neurons in CA1 region of rats' hippocampus ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	神经元数 (个)
假手术组	7	56.29 ± 5.77
模型组		
术后 1 d 组	7	46.14 ± 4.91^a
术后 7 d 组	7	40.49 ± 5.45^a
术后 14 d 组	7	15.46 ± 4.82^a
术后 21 d 组	7	34.46 ± 4.36^a
术后 28 d 组	7	37.46 ± 4.22^a

注:a,各模型组与假手术组比较,SNK- q 检验, $P=0.000$

2.2 VD 大鼠模型中海马区的超微结构变化

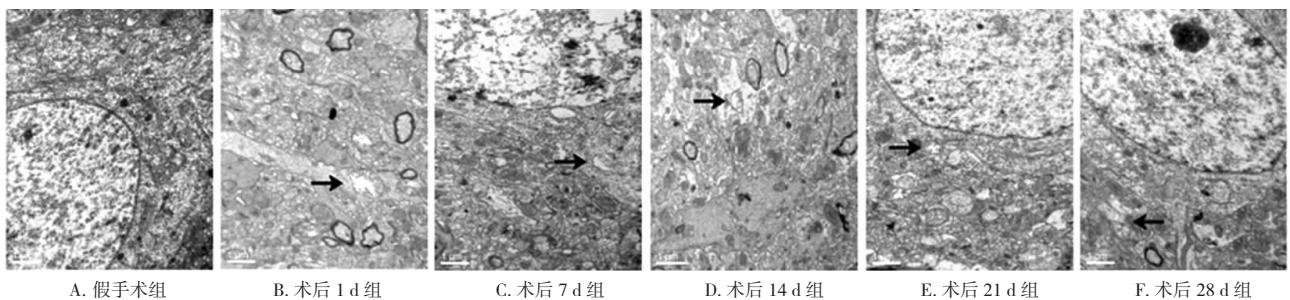
电镜观察可见,假手术组大鼠海马神经元结构完整、清晰,核大而圆,染色质分布均匀,核仁明显,细胞质内细胞器丰富,结构完整,线粒体结构清晰。术后 1 d 组大鼠海马神经元轻度肿胀变性,细胞核密度增高,线粒体肿胀、嵴紊乱。术后 7 d 组大鼠海马神经元肿胀伴染色质溶解,线粒体肿胀,可见早期凋亡现象,无髓神经纤维肿胀。术后 14 d 组大鼠海马神经元变性,细胞核染色质疏松、边集,异染色质增多,核固缩,电子密度高,核仁浓染,胞体肿胀,细胞器崩解,线粒体内膜不清,线粒体嵴脱落,呈空泡状;术后 21 d 组和 28 d 组大鼠海马神经元损伤有所改善,但仍可见神经元肿胀变性,线粒体肿胀。见图 2。

3 讨论

脑血流循环障碍是许多神经性疾病的病因之

一,慢性脑血流灌注不足可引起认知和记忆障碍^[5]。有研究表明脑血流灌注不足与 VD 和阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 有关^[6-9],脑血流灌注不足的程度可作为预测 AD 发生轻度认知障碍时病情进展的指标^[10-11]。对大鼠行永久性 2VO 将造成一种慢性脑低灌注状态,从而使脑组织,尤其是易损区域,如海马 (特别是 CA1 区)、皮层等发生缺血缺氧性损害^[15, 12]。有学者报道,大鼠永久性 2VO 2.5 h 后海马 CA1 区的脑血流量下降为正常的 51.2%^[13],1 d 后大鼠海马 CA1 区的脑血流量下降最明显^[14],此后海马 CA1 区脑血流量逐渐恢复但仍无法达到正常水平^[15]。本课题组在前期实验中对 2VO 术后大鼠进行大脑皮质血流变化测定,发现术后 1 d 大脑皮质血流即减少为假手术组的 42.0%,术后 7、14、21 d 逐渐恢复,到术后 28 d 大脑皮质血流已恢复到假手术组的 95.5%^[16],可见此模型造成的慢性脑血流灌注不足的结果是确切的,有可能引起 VD 等疾病。多项研究表明,2VO 术后大鼠存在明显的认知、记忆和学习障碍^[4, 17-20],这些功能障碍的表现与 VD 患者的临床症状相似^[21]。此外,由于 2VO 术后大鼠双侧颈总动脉的阻塞持续存在,不发生脑血流的瞬间恢复,所以脑的低灌注是全脑的,不出现明显的梗死灶、癫痫发作和运动功能失调^[5]。因此,2VO 模型可作为模拟痴呆研究的理想模型^[19]。

本实验采用 HE 染色的方法,在光镜下观察了 2VO 术后 1、7、14、21、28 d 等时间点的 VD 大鼠海马结构变化。结果发现,随着造模时间的延长,VD 大鼠海马各区的神经元细胞数目逐渐减少,出现深染萎缩细胞,并且在术后 14 d 变化最显著,CA1 区锥体细胞缺失明显,锥体细胞带断裂,而残留的锥体细胞排列紊乱,明显水肿,突起明显缩短、稀少,



A. 假手术组神经元结构完整、清晰,染色质分布均匀,细胞质内细胞器丰富,结构完整,线粒体结构清晰;B. 术后 1 d 组神经元轻微肿胀和变性,线粒体肿胀、嵴紊乱 ($\rightarrow$);C. 术后 7 d 组神经元肿胀伴染色质溶解,线粒体肿胀 ($\rightarrow$),可见早期凋亡现象,无髓神经纤维肿胀;D. 术后 14 d 组神经元变性,细胞核染色质疏松、边集,线粒体内膜不清,线粒体嵴脱落 ($\rightarrow$),呈空泡状;E. 术后 21 d 组神经元损伤有所改善,但仍可见神经元肿胀变性,线粒体肿胀 ($\rightarrow$);F. 术后 28 d 组神经元损伤进一步改善,但仍可见神经元肿胀变性,线粒体肿胀 ($\leftarrow$)

图 2 各组大鼠海马的超微结构 (12 000 $\times$)

Fig.2 Ultrastructure of rats' hippocampus in each group (12 000 $\times$)

细胞核固缩,出现周围空晕,同时 CA2、CA3 区也有严重的神经细胞脱失,但齿状回神经细胞脱失较轻。随着大脑侧支循环的建立和脑血流供应的恢复,这些神经元又逐渐恢复,但是与假手术组相比仍有差异。

电镜观察发现,VD 大鼠模型组海马神经元变性,细胞核染色质疏松、边集,核固缩,核周隙增宽,线粒体肿胀,内膜不清,嵴紊乱、断裂甚至脱失,呈空泡状,且随着造模时间的延长,海马神经元损伤逐渐加重,在术后 14 d 最显著,之后海马神经元损伤情况逐渐减轻,但仍不能恢复正常。细胞核在细胞的生长复制、新陈代谢等各项生理活动中有着重要的作用^[21],线粒体是细胞能量储存和供给的场所,在蛋白质合成、转运、分泌过程中提供能量,在生理、生化代谢等多方面发挥着重要功能^[23],当细胞损伤较轻时,线粒体发生轻度肿胀;当细胞损伤较重时,线粒体就会出现高度肿胀、嵴脱失等改变^[24]。线粒体损伤将导致神经元能量代谢障碍,神经元功能下降^[25]。

大脑海马结构在记忆、学习等高级神经活动中起着重要作用。研究表明认知障碍可能与胆碱能传导通路受损有关,发生认知障碍的大鼠脑组织中乙酰胆碱合成酶 (acetylcholine, Ach) 的含量明显升高^[26],张建东等^[27]研究发现海马 CA1 区胆碱乙酰转移酶免疫反应阳性的神经元数明显减少,与大鼠的认知、记忆和学习障碍程度呈正相关,而大鼠缺血再灌注后 Ach 浓度下降,同时给予拟胆碱能药物能改善认知、记忆和学习功能。另外,近年来许多学者认为突触损伤与认知障碍关系密切,是 VD 等神经退行性疾病早期、共同的病理改变。Kovalenko 等^[28]发现大鼠海马 CA1 区超微结构中突触末梢结构在缺血再灌注早期 (15 min、2 h) 即发生变化,而明显的神经元胞体损伤则出现在再灌注 24 h 后,可见,突触结构的变化是 VD 发病早期即存在的神经病理改变。赵小贞等^[29]发现慢性脑缺血能引起海马 CA1 区 Gray I 型突触大量丢失,残留的突触不能完全代偿而引起大鼠认知、记忆和学习障碍。有研究报道突触传递将消耗神经元葡萄糖利用所产生总能量的 74%^[30],而脑血流循环障碍引起代谢紊乱,线粒体损伤导致神经元能量代谢障碍,从而影响突触传递。海马直接参与信息的贮存和处理,其神经元的存活数量将影响神经元突触的可塑性效应,从而影响海马对信息的处理和传递,引起认知、记忆和学习障

碍^[31-32]。因此,海马 CA1 区神经元的大量丢失及缺血坏死可能是患者脑缺血后发生 VD 的病理基础,是 VD 发病的重要机制之一。

有学者认为,脑血流低灌注 3 周内出现的神经元损伤为急性缺血所致^[33],在慢性脑血流灌注不足急性期,神经元改变以坏死为主,而到后期,神经元改变以凋亡为主^[5]。本实验结果显示,在慢性脑血流灌注不足早期,海马的神经元损伤是可逆的,这可能与 2VO 术后大脑侧支循环的建立和海马脑血流供应的恢复有关。这一结果为临床对脑缺血患者进行早期干预治疗,以减少海马神经元缺血坏死和凋亡,最大限度保护脑功能,预防脑缺血患者发生 VD 提供了理论依据。

参 考 文 献

- [1] Xu X, Li Z, Yang Z, et al. Decrease of synaptic plasticity associated with alteration of information flow in a rat model of vascular dementia[J]. *Neuroscience*, 2012, 206: 136-143.
- [2] Hiramine C. Definition and morphological features of apoptosis[J]. *Rinsho Byori*, 1997, 45(5): 459-469.
- [3] 范文辉, 李露斯, 刘之荣. 血管性痴呆的动物模型、神经病理及其胆碱能机制[J]. *中国临床康复*, 2002, 6(21): 3172-3173.
Fan W H, Li L S, Liu Z R. An animal model of vascular dementia, its pathological basis and cholinergic mechanism[J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2002, 6(21): 3172-3173.
- [4] Liu H X, Zhang J J, Zheng P, et al. Altered expression of MAP-2, GAP-43, and synaptophysin in the hippocampus of rats with chronic cerebral hypoperfusion correlates with cognitive impairment[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 139(1): 169-177.
- [5] Farkas E, Luiten P G, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases[J]. *Brain Res Rev*, 2007, 54(1): 162-180.
- [6] Bateman G A, Levi C R, Schofield P, et al. Quantitative measurement of cerebral haemodynamics in early vascular dementia and Alzheimer's disease[J]. *J Clin Neurosci*, 2006, 13(5): 563-568.
- [7] de la Torre J C. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 977: 196-215.
- [8] Farkas E, Luiten P G. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 64(6): 575-611.
- [9] Matsuda H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease[J]. *Ann Nucl Med*, 2001, 15(2): 85-92.
- [10] Borroni B, Anchisi D, Paghera B, et al. Combined 99mTc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD[J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(1): 24-31.
- [11] Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, et al. The prediction of rapid conver-

- sion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT[J].Neuroimage, 2005, 28(4): 1014–1021.
- [12] 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.
- [13] Tsuchiya M, Sako K, Yura S, et al. Cerebral blood flow and histopathological changes following permanent bilateral carotid artery ligation in Wistar rats[J]. Exp Brain Res, 1992, 89(1): 87–92.
- [14] 孙莉, 吴江, 王守春, 等. 血管性痴呆大鼠脑血流量及细胞凋亡的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2001, 3(6): 409–411.
- Sun L, Wu J, Wang S C, et al. Study of cerebral blood flow and apoptosis in vascular dementia rats[J]. Chin J Geriatr Cardiovasc Cerebrovasc Dis, 2001, 3(6): 409–411.
- [15] Otori T, Katsumata T, Muramatsu H, et al. Long-term measurement of cerebral blood flow and metabolism in a rat chronic hypoperfusion model[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2003, 30(4): 266–272.
- [16] 余天平. 慢性脑血流低灌注大鼠大脑中 HOs 的动态变化及其脑保护机制[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011.
- Yu T P. The upregulation of HO-1 may serve to prevent rat brain progressive damage after chronic cerebral hypoperfusion by regulation of mitochondria respiratory activity[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2011.
- [17] Bennett S A, Tenniswood M, Chen J H, et al. Chronic cerebral hypoperfusion elicits neuronal apoptosis and behavioral impairment[J]. Neuroreport, 1998, 9(1): 161–166.
- [18] Vicente E, Degerone D, Bohn L, et al. Astroglial and cognitive effects of chronic cerebral hypoperfusion in the rat[J]. Brain Res, 2009, 1251: 204–212.
- [19] Cechetti F, Worm P V, Pereira L O, et al. The modified 2VO ischemia protocol causes cognitive impairment similar to that induced by the standard method, but with a better survival rate[J]. Braz J Med Biol Res, 2010, 43(12): 1178–1183.
- [20] Cechetti F, Pagnussat A S, Worm P V, et al. Chronic brain hypoperfusion causes early glial activation and neuronal death, and subsequent long-term memory impairment[J]. Brain Res Bull, 2012, 87(1): 109–116.
- [21] Okazaki M, Kasai M, Meguro K, et al. Disturbances in everyday life activities and sequence disabilities in tool use for Alzheimer disease and vascular dementia[J]. Cogn Behav Neurol, 2009, 22(4): 215–221.
- [22] Chang K H, Multani P S, Sun K H, et al. Nuclear envelope disruption triggered by deregulated Cdk5 precedes neuronal death[J]. Mol Biol Cell, 2011, 22(9): 1452–1462.
- [23] Sas K, Párdutz A, Toldi J, et al. Dementia, stroke and migraine – some common pathological mechanisms[J]. J Neurol Sci, 2010, 299(1–2): 55–65.
- [24] 董郡. 病理学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
- Dong J. Pathology[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1996.
- [25] Correia S C, Santos R X, Perry G, et al. Mitochondrial importance in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 724: 205–221.
- [26] Bailey J A, Lahiri D K. Chromatographic separation of reaction products from the choline acetyltransferase and carnitine acetyltransferase assay; differential ChAT and CrAT activity in brain extracts from Alzheimer's disease versus controls[J]. J Neurochem, 2012, 122(4): 672–680.
- [27] 张建东, 侯一平, 宋焱峰, 等. 大豆磷脂酰胆碱提高幼年大鼠学习记忆能力及海马突触素的表达[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(9): 805–807.
- Zhang J D, Hou Y P, Song Y F, et al. Intake of phosphatidylcholine from soybean lecithin improves learning and memory ability and hippocampal synaptophysin expression in young rats[J]. J Fourth Mil Med Univ, 2005, 26(9): 805–807.
- [28] Kovalenko T M, Osadchenko I O, Smozhanyk K H, et al. Structural organisation of CA1 zone in the hippocampus of rats in the experimental brain ischemia[J]. Fiziol Zh, 2004, 50(2): 86–93.
- [29] 赵小贞, 王玮, 康仲涵, 等. 血管性痴呆大鼠海马突触结构参数的变化[J]. 中国临床康复, 2003, 7(31): 4213–4215.
- Zhao X Z, Wang W, Kang Z H, et al. Structural changes in the hippocampal synapse of rats with vascular dementia[J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2003, 7(31): 4213–4215.
- [30] 盛树力. 老年性痴呆发病机理研究进展和药物治疗未来战略[J]. 中国医学科学院学报, 2004, 26(2): 101–103.
- Sheng S L. Research progress on Alzheimer's disease: pathogenesis and medical therapy[J]. Chinese Medical Sciences Journal, 2004, 26(2): 101–103.
- [31] Liu R, Lei J X, Luo C, et al. Increased EID1 nuclear translocation impairs synaptic plasticity and memory function associated with pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Dis, 2012, 45(3): 902–912.
- [32] van de Pol L, Gertz H J, Scheltens P, et al. Hippocampal atrophy in subcortical vascular dementia[J]. Neurodegener Dis, 2011, 8(6): 465–469.
- [33] Tanaka K, Wada N, Ogawa N. Chronic cerebral hypoperfusion induces transient reversible monoaminergic changes in the rat brain[J]. Neurochem Res, 2000, 25(2): 313–320.

(责任编辑: 冉明会)

更正说明

本刊 2012 年第 11 期《应用不同封堵装置封堵动脉导管未闭的临床评价》一文中, 第一作者李鹏飞工作单位由连云港市第一人民医院儿科, 更正为: 徐州医学院附属连云港市第一人民医院儿科。

本刊编辑部