

们首次发现在慢性脑血流灌注不足老龄鼠中,姜黄素可以激活 ABCA1 跨膜胆固醇转运。

综上所述,本实验表明姜黄素可能通过激活 ABCA1 胆固醇跨膜转运体促进脑内胆固醇的排出,明显改善慢性脑血流灌注不足引发的脑损伤。本实验结果为姜黄素防治 VaD 提供了新的实验依据,从而为防止 VaD 寻找新的药物靶标提供新策略。

参 考 文 献

- [1] Winter Y, Korchounov A, Bertschi N E, et al. Depression in elderly patients with alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life[J]. *Neurosci Rural Pract*, 2011, 2(1): 27-32.
- [2] Lee J S, Im D S, An Y S, et al. Chronic cerebral hypoperfusion in a mouse model of Alzheimer's disease; an additional contributing factor of cognitive impairment[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 489(2): 84-88.
- [3] Brown W R, Thore C R. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37(1): 56-74.
- [4] Sarti C, Pantoni L, Bartolini L, et al. Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: what can be learned from experimental models[J]. *Neurol Sci*, 2002, 203: 263-266.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Dietschy J M, Turley S D. Cholesterol metabolism in the brain[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2001, 12(2): 105-112.
- [9] Korade Z, Kenworthy A K. Lipid rafts, cholesterol, and the brain[J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55(8): 1265-1273.
- [10] Ehrlich D, Pirchl M, Humpel C. Effects of long-term moderate ethanol and cholesterol on cognition, cholinergic neurons, inflammation, and vascular impairment in rats[J]. *Neuroscience*, 2012, 205: 154-166.
- [11] Saint-Pol J, Vandenhaute E, Boucau M C, et al. Brain Pericytes ABCA1 expression mediates cholesterol efflux but not cellular amyloid-beta peptide accumulation[J]. *Alzheimers Dis*, 2012. [Epub ahead of print] doi:10.3233/JAD-2012-112090.
- [12] Wahrle S E, Jiang H, Parsadanian M, et al. ABCA1 is required for normal central nervous system ApoE levels and for lipidation of astrocyte-secreted apoE[J]. *Biol Chem*, 2004, 279(39): 40987-40993.
- [13] Repa J J, Li H, Frank-Cannon T C, et al. Liver X receptor activation enhances cholesterol loss from the brain, decreases neuroinflammation, and increases survival of the NPC1 mouse[J]. *Neurosci*, 2007, 27(52): 14470-14480.
- [14] Kulkarni S K, Adhir. An overview of curcumin in neurological disorders[J]. *Indian J Pharm Sci*, 2010, 72(2): 149-154.
- [15] Dohare P, Garg P, Sharma U, et al. Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil; in rat embolic stroke model[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2008, 8: 55.
- [16] Awad A S. Effect of combined treatment with curcumin and candesartan on ischemic brain damage in mice[J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(6): 541-548.
- [17] Vaya J, Schipper H M. Oxysterols, cholesterol homeostasis, and Alzheimer disease[J]. *Neurochem*, 2007, 102(6): 1727-1737.
- [18] Fan J, Donkin J, Wellington C. Greasing the wheels of abeta clearance in Alzheimer's disease: the role of lipids and apolipoprotein E[J]. *Biofactors*, 2009, 35(3): 239-248.
- [19] Puglielli L, Tanzi R E, Kovacs D M. Alzheimer's disease: the cholesterol connection[J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6(4): 345-351.
- [20] Wahrle S E, Jiang H, Parsadanian M, et al. Deletion of Abca1 increases Abeta deposition in the PDAPP transgenic mouse model of Alzheimer disease[J]. *Biol Chem*, 2005, 280(52): 43236-43242.
- [21] Dong S Z, Zhao S P, Wu Z H, et al. Curcumin promotes cholesterol efflux from adipocytes related to PPARgamma-LXRalpha-ABCA1 pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 358(1-2): 281-285.
- [22] Enciu A M, Constantinescu S N, Popescu L M, et al. Neurobiology of vascular dementia[J]. *Aging Res*, 2011. [Epub ahead of print] doi:10.4061/2011/401604.
- [23] Murray I V, Proza J F, Sohrabji F, et al. Vascular and metabolic dysfunction in Alzheimer's disease: a review[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236(7): 772-782.
- [24] Mahmood A, Sharif M A, Khan M N, et al. Comparison of serum lipid profile in ischaemic and haemorrhagic stroke[J]. *Coll Physicians Surg Pak*, 2010, 20(5): 317-320.
- [25] Gillum R F, Obisesan T O. High-density lipoprotein cholesterol, cognitive function and mortality in a U.S. national cohort[J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 26.
- [26] Lewis T L, Cao D, Lu H, et al. Overexpression of human apolipoprotein A-I preserves cognitive function and attenuates neuroinflammation and cerebral amyloid angiopathy in a mouse model of Alzheimer disease[J]. *Biol Chem*, 2010, 285(47): 36958-36968.

(责任编辑:冉明会)

脂质代谢与器官损害

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.06.006

脑血流低灌注老龄大鼠中脑皮质血流的改变与血清总胆固醇和高密度脂蛋白的动态变化

王林辉, 田茗源, 滕志朋, 王 晨, 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:通过建立脑血流低灌注模型,观察老龄大鼠脑血流的变化以及在脑血流低灌注下血清中总胆固醇(Total cholesterol, TC)和高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)的动态变化。方法:采用持久性双侧颈总动脉结扎法(2VO)致老龄大鼠脑血流灌注不足,测定术后 7、14、21、28 d 大鼠脑皮质血流;检测、比较术后不同时间段大鼠血清中 TC 和 HDL 浓度差异。结果:术后第 14 天大鼠脑颞区血流出现明显减少;术后 21、28 d 大鼠脑局部皮质血管有再生侧支形成,大鼠脑颞区血流仍未恢复;术后第 14 天血清中 HDL、TC 含量明显高于假手术组($P<0.05$),随着缺血时间延长,又逐渐降低。结论:血清 TC 和 HDL 浓度在脑缺血灌注不足的不同时间段经历了先增强后减弱的动态变化,提示脑血流低灌注老龄大鼠因大脑血流灌注不足可出现体内胆固醇代谢失衡并出现应激调节现象。

【关键词】脑血流低灌注;总胆固醇;高密度脂蛋白

【中国图书分类法分类号】R743

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-04-25

Dynamic changes of cortical blood flow and serum total cholesterol and high density lipoprotein in brains of aging rat during cerebral hypoperfusion

WANG Linhui, TIAN Mingyuan, TENG Zhipeng, WANG Chen, Li Yu

(Department of Pathology, College of Basic Medicine, Institute of Neuroscience, Chongqing Key Laboratory of Neurobiology, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the change of cortical blood flow and the dynamic changes of serum total cholesterol (TC) and high density lipoprotein (HDL) in brains of aging rat during cerebral ischemic injury. Methods: The model of aging rats with cerebral hypoperfusion was successfully constructed by persistent bilateral common carotid artery ligation (2VO). The cortical blood flow and the concentration of serum TC and HDL at different time points were determined and compared. Results: Compared with the sham-operated group, the temporal blood flow was significantly decreased in 14 d group. But the collateral vessels were gradually regenerated and formed in local brain, while the temporal blood flow was restored in 21 d and 28 d group. The concentration of HDL and TC was significantly higher in 14 d group than in the sham-operated group ($P<0.05$), and both of them were decreased with the extension of ischemia time. Conclusions: The serum TC and HDL concentration undergo dynamic changes—increasing first and then decreasing during the process of cerebral hypoperfusion, which suggests that aging rats of cerebral hypoperfusion have unbalanced metabolism and display stress regulatory phenomenon due to cerebral hypoperfusion.

【Key words】cerebral hypoperfusion; total cholesterol; high-density lipoprotein

血管性痴呆发病率逐年上升,是仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的第二种常见的痴呆,严重威胁人类的健康和和生活质量^[1]。Kivipelto 等^[2,3]通过流行病学研究发现由血管性因素引起的

痴呆以及一些散发的 AD 都与胆固醇代谢存在一定的关系。Raffaitin 等^[4]提出胆固醇内环境稳态和脂蛋白紊乱都会影响心血管疾病的发生,其中包括血管性痴呆。脑血流低灌注和老龄化与机体血脂内环境代谢密切相关。脑血流灌注不足是血管性痴呆的主要原因,也是多种脑疾病发展过程中的共同病理过程之一。脑一旦缺血,意味着一个复杂代谢活动的开始。脑组织中的活性氧、自由基、葡萄糖以及其他

作者介绍:王林辉(1984-),女,硕士,

研究方向:神经病理学。

通信作者:李 昱,女,教授,Email:liyul00@163.com。

基金项目:重庆市第二批高等学校优秀人才支持计划资助项目(编号:渝教人[2010]59号)。

代谢产物都会因脑血流灌注不足引起血流量减少而出现异常,甚至造成血供不足区域的神经元细胞损伤或死亡^[5,9]。

神经元细胞损失或死亡是神经系统疾病的常见现象,且与脂代谢关系极其密切。近年来研究表明,在 AD、帕金森病(Parkinson disease,PD)等神经退行性变性疾病中,神经细胞膜的脂质组成和神经递质受体在疾病的发生发展中起着重要作用,也证实了胆固醇的分布和脂代谢与疾病的发生有着一定的联系^[7,8]。

高密度脂蛋白(High density lipoprotein,HDL)是颗粒最小的血浆脂蛋白,可将内源性胆固醇从组织向肝脏进行逆向转运,具有抗动脉粥样硬化作用,是血管内的脂质清道夫。临床试验和流行病学调查表明^[9]血清中 HDL 水平与冠状动脉狭窄程度成反比,在心肌梗死老年人中,血清中 HDL 含量低是最重要的危险因素,血清 HDL 降低预示着冠心病的出现,临床上常同时测定总胆固醇(Total cholesterol,TC)和 HDL,并将他们的比值作为冠心病的信息指标。心脑血管疾病有着共同的病理生理特点和类似的危险因素,增加 HDL 胆固醇可以降低中风的风险^[9,10]。然而,在老龄鼠大脑持续低血流灌注状态的不同阶段,血清中 TC 和 HDL 的动态变化尚未见报道。

通过模拟血管性痴呆模型,研究大脑持续低血流灌注对老龄大鼠血清中 TC 和 HDL 影响,拟探讨脂代谢在老龄大鼠脑血流灌注不足中的相关性。

1 实验方法

1.1 动物模型的建立

本实验采用 12 月龄雄性 SD 大鼠(50 只),体重 450~500 g。水合氯醛溶液浓度 3.5%,按 0.35 mg/g 剂量,腹腔注射麻醉。将大鼠仰卧固定在手术台上,剃去颈前区毛发,用碘伏和酒精消毒,然后沿颈正中剪开切口,钝性分离皮肤,分别在双侧颈前三角区找到双侧颈总动脉并将其钝性分离,用双重手术缝线结扎动脉血管,关闭手术切口,缝合皮肤并用碘伏消毒。术后将存活的模型组大鼠随机分为术后 7、14、21 d 和 28 d。并设实验对照组(假手术组):分离出双侧颈总动脉,但不行结扎。

1.2 测定脑皮质血流

麻醉大鼠,在低温台上迅速断头取脑,用咬骨钳咬开头盖骨,完整取出脑组织,用生理盐水轻轻冲洗掉大脑表面的血迹,用数码相机等距离拍照。用 Image-pro plus 6.0 软件对各个实验组大鼠脑组织图片进行分析,并统计各个时间段大鼠脑皮质血流面积进行评分。

1.3 HDL、TC 检测方法

大鼠术前禁食禁饮 12 h,麻醉大鼠后,用注射器从大鼠心尖部进针,缓慢匀速抽取血液 5 ml 到促凝管中,室温静置 30 min 后放入低速离心机中 3 000 × g 离心 10 min,取上清液 40 μl,采用广州标佳科技有限公司提供的试剂盒,按其说明书要求进行操作。将样本放在美国 Dimension RXL 全自动生化分析仪中进行检测,3 h 内检测完毕。

1.4 统计学方法

实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 17.0 软件分析处理,对多个样本均数间的两两比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),进行 SNK-q 检验。检验水准双侧 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 脑血流灌注不足大鼠脑皮质血流的动态变化

假手术组中,大鼠的大脑皮质血流分布均匀;术后 7 d,脑缺血程度较轻,局部改变不明显;术后第 14 天,大鼠脑皮质颞区血管血液充盈明显减少,皮质血流达到最低,与假手术组相比,差异有统计学意义($P<0.01$);术后第 21 天,大鼠皮质血管血液充盈较术后 14 d 有所恢复,但仍然低于假手术组,差异有统计学意义($P<0.05$);在术后 28 d,大脑皮质局部血管有再生侧支形成,大脑颞区皮质血流仍未恢复(表 1)。

表 1 不同时间段的大鼠大脑皮质血流面积比 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

Tab.1 Ratio of blood flow area in rat's cerebral cortex at different time points ($n=5, \bar{x} \pm s$)

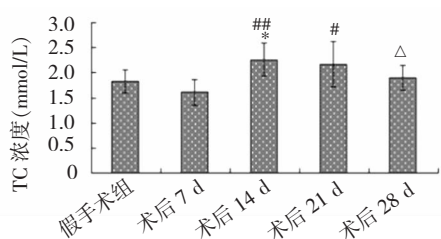
组别	血流面积比值%
假手术组	2.098 ± 0.322
术后 7 d	1.903 ± 0.324
术后 14 d	1.415 ± 0.270**
术后 21 d	1.617 ± 0.244*
术后 28 d	1.770 ± 0.320

注:*, $P<0.05$,与假手术组相比;**, $P<0.01$,与假手术组相比;#, $P<0.05$,与术后 7 d 相比较

2.2 对照组和实验组老龄大鼠血清 TC、HDL 含量

2VO 术后 7 d,老龄大鼠血清 TC 含量改变不明显;2VO 术后 14 d,血清 TC 含量比术后 7 d 有所增高,且高于假手术组,差异有统计学意义($P<0.05$);术后 21 d 大鼠血清 TC 含量比术后 7 d 增高($P<0.05$),与术后 14 d 相比,改变不明显;但术后 28 d 时,TC 含量与 14 d 时相比有所下降($P<0.05$)(图 1)。

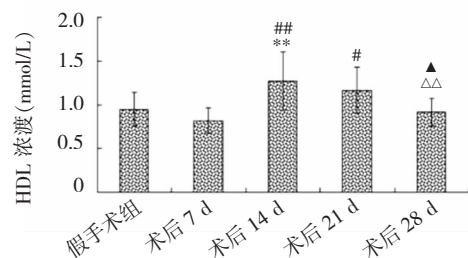
老龄大鼠血清 HDL 含量在术后 7 d 改变也不明显;2VO 术后 14 d,大鼠血清 HDL 含量较术后 7 d 相比明显升高($P<0.01$),且高于假手术组,差异有统计学意义($P<0.01$);术后 21 d 大鼠血清 HDL 含量仍然高于术后 7 d,差异有统计学意义($P<0.05$);术后 28 d 大鼠血清 HDL 含量比术后 21 d 时有所下降($P<0.05$),比术后 14 d 时明显下降($P<0.01$)(图 2)。



*: $P < 0.05$, 与假手术组相比; #: $P < 0.05$, 与术后 7 d 相比; ##: $P < 0.01$, 与术后 7 d 相比; Δ: $P < 0.05$, 与术后 14 d 相比

图 1 不同时间段的大鼠血清 TC 浓度

Fig.1 TC concentration in rat's serum at different time points



**: $P < 0.01$, 与假手术组相比; #: $P < 0.05$, 与术后 7 d 相比; ##: $P < 0.01$, 与术后 7 d 相比; ΔΔ: $P < 0.01$, 与术后 14 d 相比; ▲: $P < 0.05$, 与术后 21 d 相比

图 2 不同时间段的大鼠血清 HDL 浓度

Fig.2 HDL concentration in rat's serum at different time points

3 讨论

脑血管病变导致的血管结构、功能的变化会对脑细胞造成损害。Farkas 等^[11]指出永久性双侧颈总动脉结扎(2VO 模型)引起脑血流灌注不足是导致神经退行性疾病改变的重要因素,是引起血管性痴呆的关键环节。大鼠是适合该模型的啮齿类动物,因为它们具有完整的大脑 Willis 环侧支循环通路,血管阻塞后 Willis 环后交通动脉支的过度开放仍然能为大脑提供部分血流,有着良好的代偿和适应能力,不会表现出明显的缺血症状。在模型建立的过程中,采用标准的实验动物种类(大鼠)进行双侧颈总动脉永久性结扎,不存在外界恶化因子(如低血压或者低氧),所以 2VO 可用于模拟血管性痴呆。大鼠 2VO 被广泛认可是模拟血管性痴呆最常用的模型^[11,12],该模型也被广泛用于评估慢性脑缺血与认知功能之间的关系^[13]。在 2VO 大鼠中,双侧的颈总动脉阻塞是长期、永久、持续的,脑血流不会在短时间瞬间恢复,所以脑的低灌注是全脑的。

研究已证实,与年龄相关的血管性疾病导致的血管闭塞会影响大脑的血液循环。年龄的增长也是痴呆的危险因素^[14]。因此老龄大鼠在某些生理反应上,例如纤溶酶原抑制剂弱,对脑缺血灌注损伤难

以恢复等特点来看老龄大鼠 2VO 更贴近血管性痴呆模型。从本实验大鼠脑皮质的血流情况来看,我们的造模成功也证实了这一点,术后 7、14、21、28 d 的大鼠脑皮质血流均发生了改变。假手术组中,大鼠的皮质血流分布均匀;术后第 14 天,与假手术组相比,大鼠脑皮质颞区血管血液充盈出现明显减少。在术后 21、28 d,大脑皮质局部血管有再生侧支形成,大脑颞区皮质血流仍未恢复。

本研究发现术后 14、21、28 d 大鼠共同的现象是颞叶皮质区血流减少,从脑功能区来看,颞叶主要功能与听觉、语言和记忆有关,海马正是其中主要功能区的重要组成部分,与认知活动密切相关^[15]。有报道^[16]发现,AD 患者的颞叶中部受损早且最为突出,脑血管病患者颞叶也有早期的损害表现。Tsuchiya 等^[17]发现,大鼠在双侧颈总动脉结扎后,有 15 个脑区的局部血流量在 2.5 h 后下降 25%~87%,这些脑区中大部分参与学习和记忆功能。文献中提到:颈内动脉是组成 Willis 环的主要部分,颈内动脉分叉成为大脑前和大脑中动脉,而颞叶区供应的动脉来自大脑中动脉^[18]。从脑动脉的解剖学角度来看,对大鼠脑皮质血流的观察也符合 2VO 术后脑血流特点。因此,脑血流灌注不足是导致神经退行性疾病改变重要因素,是引起血管性痴呆的关键环节。也有学者在探讨脑缺血时间与神经损伤程度的相关性研究中发现,从术后 21 d 开始,脑损伤是持续加重的^[19]。Melani 等^[20]对永久性双侧颈总动脉结扎大鼠进行神经测试评分中发现,从术后 15 d 开始,评分呈逐渐下降趋势。

越来越多的证据显示:胆固醇代谢紊乱与痴呆的发生发展密切相关,胆固醇是组成神经细胞膜和鞘膜的重要成分之一,正常机体内有 25%的胆固醇在大脑进行着代谢,脂代谢对大脑起着重要作用^[21-23]。由于胆固醇不能直接通过血脑屏障转运出去,而是通过自身来合成,在大脑中经历着“合成、储存、转运以及排出”等一系列过程来维系脑内胆固醇动态平衡。脑血管的结构和功能的改变会产生多余的胆固醇。因此,将胆固醇转出细胞外是至关重要的防护机制,可以保护细胞免受胆固醇增高而引起的神经损伤^[24,25]。

在本实验中,大鼠在术后第 14 天缺血最严重,随着缺血的时间延长,尽管脑血流侧支循环形成,但术后第 21、28 天,脑血流仍未能达到正常水平,神经细胞的丢失和凋亡因血流灌注不足仍在进行。有文献提示^[26],根据大脑神经递质的变化情况,2VO 术后的前 3 周为慢性脑缺血的急性期,到了术后第 3 周

(21 d)是慢性脑损伤所介导的进行性脑损伤开始的第 1 个转折点,提示该期缺血会引起进一步的认知功能下降和神经功能损伤,且该损害是进行性和持久性的。

在检测血清 TC 的结果中发现,在术后第 14 天血胆固醇含量最高,推测脑血流低灌注损伤最严重的时候伴随着胆固醇代谢紊乱加重,脑内多余胆固醇通过跨膜转运排出,进入血液。缺血性脑病患者血清中 HDL 的改变,为临床上预防和治疗早期脑血管疾病提供临床依据^[9]。

综上所述,脑血流低灌注老龄大鼠因大脑血流灌注不足可出现体内胆固醇代谢失衡并出现应激调节现象,HDL 和 TC 分别在 2VO 模型大鼠血清中呈动态表达,推断在血管性痴呆的特定阶段扮演了保护角色。脂质代谢是一个家族庞大且复杂的过程,其中能对血管性痴呆起到预示和生物标志物作用的那些保护因子及其相应机制仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Kalaria R N, Maestre G E, Arizaga R, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors[J]. *The Lancet Neurology*, 2008, 7(9): 812–826.
- [2] Kivipelto M, Helkala E L, Laakso M P, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study[J]. *BMJ*, 2001, 322(7300): 1447–1451.
- [3] Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(10): 1556–1560.
- [4] Raffaitin C, Gin H, Empana J P, et al. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 169.
- [5] Schuff N, Matsumoto S, Kmiecik J, et al. Cerebral blood flow in ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease, measured by arterial spin-labeling magnetic resonance imaging[J]. *Alzheimers Dement*, 2009, 5(6): 454–462.
- [6] Jellinger K. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2002, 109(5): 813–836.
- [7] Ikeda K, Nakamura Y, Kiyozuka T, et al. Serological profiles of urate, paraoxonase-1, ferritin and lipid in Parkinson's disease: changes linked to disease progression[J]. *Neurodegener Dis*, 2011, 8(4): 252–258.
- [8] Frisardi V, Panza F, Seripa D, et al. Glycerophospholipids and glycerophospholipid-derived lipid mediators: a complex meshwork in Alzheimer's disease pathology[J]. *Prog Lipid Res*, 2011, 50(4): 313–330.
- [9] Amarencu P, Labreuche J, Touboul P J. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196(2): 489–496.
- [10] Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease[J]. *JAMA*, 2009, 302(18): 1993–2000.
- [11] 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.
- [12] Farkas E, Luiten P G. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 64(6): 575–611.
- [13] Sarti C, Pantoni L, Bartolini L, et al. Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: what can be learned from experimental models[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2002, 203: 263–266.
- [14] Wong R, Peláez M, Palloni A, et al. Survey data for the study of aging in Latin America and the Caribbean[J]. *Journal of Aging and Health*, 2006, 18(2): 157–179.
- [15] Bergmann H C, Rijpkema M, Fernandez G, et al. Distinct neural correlates of associative working memory and long-term memory encoding in the medial temporal lobe[J]. *Neuroimage*, 2012. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.047.
- [16] de Haan W, van der Flier W M, Wang H, et al. Disruption of functional brain networks in Alzheimer's disease: what can we learn from graph spectral analysis of resting-state MEG[J]? *Brain Connect*, 2012. [Epub ahead of print] doi: 10.1089/brain.2011.0043.
- [17] Tsuchiya M, Sako K, Yura S, et al. Local cerebral glucose utilisation following acute and chronic bilateral carotid artery ligation in Wistar rats: relation to changes in local cerebral blood flow[J]. *Exp Brain Res*, 1993, 95(1): 1–7.
- [18] Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates[M]. Salt Lake City: Academic Press, 2007.
- [19] He X L, Wang Y H, Gao M, et al. Baicalein protects rat brain mitochondria against chronic cerebral hypoperfusion-induced oxidative damage[J]. *Brain Research*, 2009, 1249: 212–221.
- [20] Melani A, Cipriani S, Corti F, et al. Effect of intravenous administration of dipyrindamole in a rat model of chronic cerebral ischemia[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1207(1): 89–96.
- [21] Jiang X C, Goldberg I J, Park T S. Sphingolipids and cardiovascular diseases: lipoprotein metabolism, atherosclerosis and cardiomyopathy[J]. *Sphingolipids and Metabolic Disease*, 2011, 721: 19–39.
- [22] Puca A A, Chatgililoglu C, Ferreri C. Lipid metabolism and diet: possible mechanisms of slow aging[J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2008, 40(3): 324–333.
- [23] Michel V, Bakovic M. Lipid rafts in health and disease[J]. *Biol Cell*, 2007, 99(3): 129–140.
- [24] Fan J, Donkin J, Wellington C. Greasing the wheels of A β clearance in Alzheimer's disease: the role of lipids and apolipoprotein E[J]. *Biofactors*, 2009, 35(3): 239–248.
- [25] Koldamova R, Lefterov I. Role of LXR and ABCA1 in the pathogenesis of Alzheimer's disease—implications for a new therapeutic approach[J]. *Current Alzheimer Research*, 2007, 4(2): 171–178.
- [26] Yoshikawa T, Murase K, Oku N, et al. Quantification of the heterogeneity of cerebral blood flow in vascular dementia[J]. *J Neurol*, 2003, 250(2): 194–200.

(责任编辑:冉明会)