

潞党参口服液对慢性脑缺血小鼠脑血流量及认知功能的影响

王立有¹, 刘 铭¹, 崔 恺¹, 魏文一¹, 郭继龙¹, 张 钊², 楚世峰², 张 力³, 李钦青¹, 贺文彬^{1*}

(1. 山西中医药大学 分子中医药学国家级国际联合研究中心/中医脑病学山西省重点实验室, 山西 太原 030024;

2. 中国医学科学院药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050;

3. 山西仁源堂药业有限公司, 山西 太原 030043)

【摘要】目的 观察潞党参口服液对慢性脑缺血(chronic cerebral ischemia, CCI)小鼠脑血流量(cerebral blood flow, CBF)及认知功能的影响。**方法** 将 SPF 级 C57 BL/6 J 雄性小鼠按随机数表法分为 5 组, 分别为假手术组、模型组和潞党参口服液 4.25 g·kg⁻¹组、潞党参口服液 8.5 g·kg⁻¹组、潞党参口服液 17 g·kg⁻¹组, 每组 12 只, 假手术组只分离相关血管, 模型组和给药组复制双侧颈总动脉狭窄(bilateral CCA stenosis, BCAS)模型, 假手术组和模型组灌胃生理盐水, 给药组灌胃潞党参口服液, 连续灌胃 30 d。采用激光散斑血流成像系统观察小鼠术前及术后多个时间点(2 h、2 d、4 d、7 d、14 d、30 d)前额叶局部 CBF, 应用旷场实验、新物体识别实验和 Morris 水迷宫实验等行为学方法评价认知功能。**结果** 术后小鼠前额叶 CBF 骤降, 以术后 2 h 最明显, 至术后 30 d 仍低于正常水平, 同时小鼠出现认知功能障碍。旷场实验观察到各组之间自主行为差异无统计学意义, 相较于假手术组, 模型组新物体识别指数降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 逃避潜伏期显著增长, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 穿过平台次数减少, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 第Ⅲ象限的时间及路程百分比显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。相较于模型组, 潞党参口服液高剂量组新物体识别指数显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 潞党参口服液中、高剂量组穿越平台的次数增加, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 逃避潜伏期降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 潞党参口服液低、中、高剂量组在第Ⅲ象限停留时间及路程百分比明显提高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 双侧颈总动脉狭窄法可造成小鼠出现慢性 CBF 下降进而导致小鼠出现持续性认知功能障碍; 潞党参口服液能够增加 CCI 小鼠局部 CBF, 改善认知功能, 且具有量效关系。

【关键词】 潞党参口服液; 慢性脑缺血; 脑血流量; 认知功能

中图分类号: R77.5

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2022)04-0342-05

EFFECTS OF LUDANGSHEN ORAL LIQUID ON CEREBRAL BLOOD FLOW AND COGNITIVE FUNCTION IN MICE WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

WANG Liyou¹, LIU Ming¹, CUI Kai¹, WEI Wenyi¹, GUO Jilong¹, ZHANG Zhao²,

CHU Shifeng², ZHANG Li³, LI Qinqing¹, HE Wenbin^{1*}

(1. National International Joint Research Center for Molecular Chinese Medicine, Shanxi Key Laboratory of Chinese Medicine Encephalopathy, Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China; 2. State Key Laboratory of Bioactive Substances and Functions of Natural Medicines, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 3. Shanxi Renyuantang Pharmaceutical Co.Ltd, Taiyuan 030043, China)

【Abstract】Objective To observe the effect of Ludangshen Oral Liquid on cerebral blood flow (CBF) and cognitive function in mice with chronic cerebral ischemia (CCI). **Methods** SPF C57 BL/6 J male mice were randomly divided into 5 groups: sham operation group, model group and Ludangshen oral liquid 4.25 g · kg⁻¹, Ludangshen oral liquid 8.5 g · kg⁻¹, Ludangshen oral liquid 17 g · kg⁻¹, with 12 mice in each group. The sham operation group only separated related blood vessels, the model group and the drug administration group copied bilateral common carotid artery stenosis (BCAS) models. The sham operation group and the model group were gavaged with normal saline. The administration group was given Ludangshen oral liquid by ga-

收稿日期: 2022-04-17; 修回日期: 2022-07-15

基金项目: 山西省重点研发计划(国际科技合作)重大区域创新合作项目(201803D421006); 山西中医药大学科技创新能力培育计划项目(2021PY-QN-10)

第一作者: 王立有(1993-), 男, 2019级在读硕士研究生。E-mail: 15939471929@163.com

*通信作者: 贺文彬, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师。研究方向: 脑病防治理论与技术。E-mail: hewb@sxtcm.edu.cn

vage for 30 days. Laser speckle flow imaging system was used to observe the local CBF in the prefrontal lobe of mice at various time points (2 h, 2 d, 4 d, 7 d, 14 d, 30 d) before and after operation. The open field experiment, new object recognition experiment and Morris water maze experiment were used to evaluate cognition function. **Results** The CBF in the prefrontal lobe of the mice dropped sharply after operation, which was most obvious 2 hours after operation, and was still lower than the normal level 30 days after operation. At the same time, the mice had cognitive dysfunction. Open field experiment showed that there was no difference in autonomous behavior among the groups. Compared with the sham operation group, the new object recognition index of the model group decreased, with a statistically significant difference ($P < 0.05$), the escape latency increased significantly, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), the number of times crossing the platform decreased, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the time and distance percentage of the third quadrant decreased significantly, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the model group, the new object recognition index in the high-dose group of Ludangshen oral liquid significantly increased ($P < 0.05$), the times of crossing the platform in the middle and high-dose groups of Ludangshen oral liquid increased, with a statistically significant difference ($P < 0.05$), and the escape latency decreased, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). The retention time and distance percentage in the third quadrant of the low, middle and high dose groups of Ludangshen oral liquid were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusions** Bilateral common carotid artery stenosis can cause chronic decrease of CBF in mice and lead to persistent cognitive impairment in mice. Ludangshen Oral Liquid can increase local CBF and improve cognitive function in CCI mice in a dose-dependent manner.

[Keywords] Ludangshen oral liquid; Chronic cerebral ischemia; Cerebral blood flow; Cognitive function

慢性脑缺血 (chronic cerebral ischemia, CCI) 是一种长期大脑持续血流低灌注的状况, 是导致神经系统退行性疾病的主要因素之一^[1]。CCI 既可视作一个由各种疾病引起的结果, 也可视为其他有关疾病的一个病因, 如果不加以重视、规范治疗, 就有可能给患者及家庭带来巨大苦难。目前, 对于 CCI 的治疗多以预防为主。潞党参是山西省道地药材^[2], 广泛应用于胃肠道消化系统、呼吸系统、神经系统等疾病^[3]。潞党参口服液以潞党参单味药煎煮结合现代制药工艺制备而成, 除潞党参药材本身的甜度外, 未添加任何其他糖类物质, 具有服用剂量小、吸收快的特点, 临床上已广泛用于小儿脾虚泄泻、妇产科贫血、放化疗后的脾肺气虚等症。本课题组前期研究证明潞党参口服液可以减轻脑缺血再灌注小鼠脑损伤^[4], 而对 CCI 造成的脑损伤研究较少。本研究采用双侧颈总动脉狭窄法 (bilateral CCA stenosis, BCAS) 构建小鼠 CCI 模型, 观察潞党参口服液对 CCI 小鼠脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 及认知功能的影响, 为进一步研究潞党参治疗 CCI 的分子机制提供前期实验室依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性 C 57 BL/6 J 小鼠, 级别为 SPF 级, 周龄为 8 周, 购买于北京斯贝福生物技术有限公司, 许可证号是 SCXK (京) 2019-0010, 共 60 只, 造模前喂养 2 周, 使其适应环境, 体质量为 $21 \sim 29 \text{ kg/m}^2$ 。动物饲养于山西中医药大学科研楼动物房, 温度控制在

$22 \text{ }^{\circ}\text{C} \sim 25 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 湿度保持在 $50\% \sim 70\%$, 自主饮水进食, 12 h 明暗循环。

1.2 药物及仪器耗材

潞党参口服液 (批号: 1911301), 国药准字: Z20059002, 山西正来制药有限公司; 微型弹簧线圈 (Microcoil-18), 西浓科技; 大小鼠通用 Morris 水迷宫 (JLBehv-MWMM), 上海吉量软件科技有限公司; 异氟烷 (R510-22-16)、台式双目体视显微镜 (77001)、多通道小动物麻醉机 (R550IE)、气体回收器 (R546W)、小鼠体温维持仪 (ThermoStar 69020)、光纤冷光源 (76301)、激光散斑血流成像系统 (RFLSI III), 深圳市瑞沃德生命科技有限公司; 小鼠旷场及分析系统 (XR-XZ301), 上海欣软信息科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 潞党参口服液用法用量 潞党参口服液 (规格 10 mL/瓶), 每毫升相当于潞党参饮片 16.67 g , 2 次/d, 即每天约 33 g 。按照人和动物的体表面积等效剂量比值表进行折算^[5]。成人 70 kg 与小鼠 20 g 的等效剂量比值 388 计算可知, 小鼠用药剂量为 $4.25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为低剂量、 $8.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为中剂量、 $17 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为高剂量。

1.3.2 动物模型建立、分组与给药 采用 Shibata 等^[6]方法建立小鼠 BCAS 模型。将小鼠仰卧固定于加热垫, 异氟烷持续麻醉, 酒精消毒, 颈部正中切口。钝性分离双侧颈总动脉 (CCA) 及迷走神经, 将 0.18 mm 微弹簧圈缠绕到 CCA, 保证血管红润有一定的血流量通过, 双侧 CCA 均缠绕成功后, 逐层缝合消毒。术后 2 h 通过激光散斑血流成像系统监测血流, 若血流明显低于术前水平, 则可说明造模成功。将造模后的 48 只小鼠, 随机分为 4 组: 模型组,

潞党参口服液低、中、高剂量组($4.25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, $8.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, $17 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 每组 12 只; 剩下的 12 只小鼠为假手术组, 假手术组小鼠只分离相关血管与神经, 不缠绕微弹簧圈。假手术组小鼠和模型组小鼠灌胃氯化钠溶液, 给药组小鼠灌胃潞党参口服液, 1 次/d, 连续灌胃 30 d。

1.3.3 CBF 值监测 异氟烷持续麻醉小鼠后, 沿两耳正中至两眼之间剪开皮肤, 挑破筋膜。用激光散斑血流成像系统记录 20 s 小鼠前额叶脑血流灌注量, 监测时间段为造模前后(术前, 术后 2 h、2 d、4 d、7 d、14 d、30 d) CBF 值。

1.3.4 旷场实验 旷场为 $40 \text{ cm} \times 40 \text{ cm} \times 40 \text{ cm}$ 的正方形箱体, 四周黑色, 底部浅灰色。将实验小鼠放入箱底, 保持室内安静, 把箱底面平分为 9 格, 由系统自动采集小鼠穿越格子的次数; 人为记录小鼠站立和理毛次数, 记录时间为 10 min, 水平得分为穿越格子总次数, 垂直得分为站立和理毛总次数。

1.3.5 新物体识别实验 新物体识别实验是利用动物对新物体偏好的天性, 来评价动物学习记忆能力, 这个功能由前额叶皮质支配, 新物体识别指数越高, 说明小鼠记忆力及探索能力越强。此测试共分为适应、熟悉和测试三个阶段。旷场实验视为第 1 d 适应阶段; 将两个相同物体 A、B 放入箱体内部对称位置, 小鼠距 A、B 物体等距离处面壁放入, 记录其 10 min 内与 A、B 两物体接触情况, 此为第 2 d 熟悉阶段; 将物体 A 换作不同的物体 C, 其余步骤同上, 记录小鼠 5 min 内对 B、C 两物体接触情况, 即第 3 d 测试阶段。每次结束均需要用 75% 乙醇和水擦拭实验箱及识别物体。计算公式:

$$\text{新物体识别指数} = \frac{\text{新物体探索时间}}{\text{新物体} + \text{旧物体探索时间}} \times 100\%$$

1.3.6 Morris 水迷宫 Morris 水迷宫是利用动物厌水本能, 逼迫其寻找水下平台的一种实验, 可观察的指标很多。根据实验设计主要进行定位航行实验和空间探索实验, 方法参照文献^[7]进行。将 1 个直径为 120 cm 的圆形水池分成大小相等的 4 个象限, 水温控制在 $(23 \pm 2) ^\circ\text{C}$, 深度高于平台 1~2 cm, 添加奶粉直至液体呈乳白色。定位航行实验(第 1~5 d): 将各组小鼠从 4 个不同象限面壁平托入水, 时间为 120 s。若小鼠在探索时间内未寻到平台, 将其引至平台停留 30 s 后, 找寻平台的时间即为潜伏时间。空间探索实验(第 6 d): 撤掉平台, 记录 120 s 内小鼠的游泳路径、时间, 计算穿越平台的次数及第 III 象限数据

占总距离、总时间的百分比, 用来反映小鼠对平台所在位置的空间学习记忆能力。

1.4 统计学方法

采用 Graph Pad Prism 9.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA), 两两比较采用 LSD-*t* 检验, 检验水准为 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠双侧颈总动脉狭窄后不同时间段 CBF 的变化

通过激光散斑血流成像系统可得到各组小鼠 CBF 分布图(见图 1)。小鼠双侧颈总动脉狭窄后 2 h 前额叶 CBF 明显低于假手术组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 说明 BCAS 可以造成稳定的 CCI 模型。与模型组相比, 第 4 d 潞党参口服液高剂量组 CBF 有所恢复, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 第 7 d、14 d、30 d, 潞党参口服液高剂量组 CBF 显著恢复, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。潞党参口服液能够促进 CCI 小鼠 CBF 恢复, 效果呈量效关系(见图 2)。

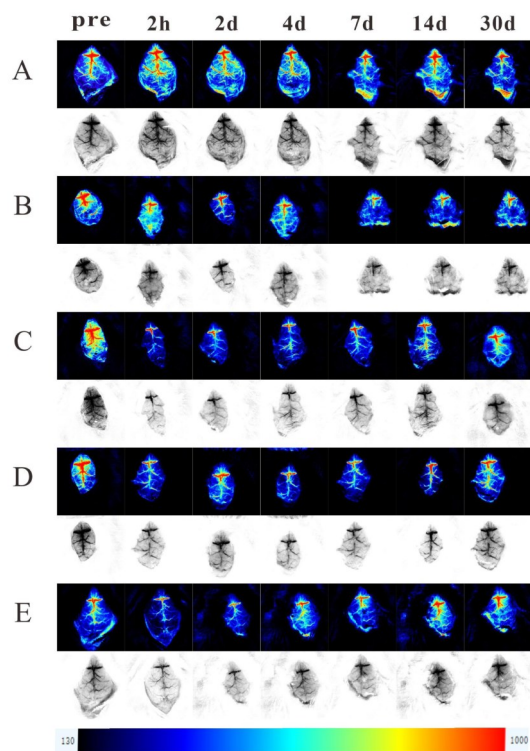


图1 潞党参口服液对 CCI 小鼠脑血流量的影响

Fig. 1 Effect of ludangshen oral liquid on cerebral blood flow in CCI mice

A:假手术组 B:模型组 C: $4.25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ D: $8.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ E: $17 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$
注:彩色为伪彩图;黑白为散斑图

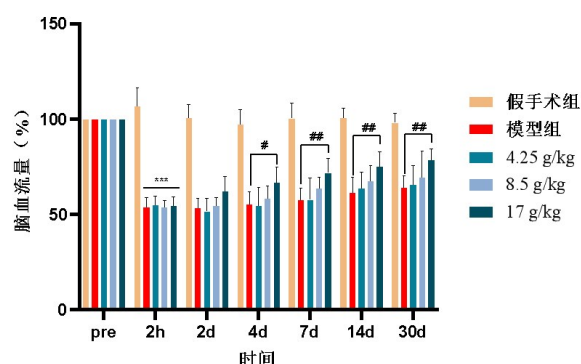


图2 小鼠双侧颈总动脉狭窄后不同时间段脑血流量的变化 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 2 Changes of cerebral blood flow in different periods after bilateral common carotid artery stenosis in mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

注:与假手术组比,*** $P<0.05$;与模型组比,# $P<0.05$,### $P<0.05$ 。

2.2 对自主行为的影响

本实验根据Li等^[8]的方法,对小鼠穿越格子总次数、站立理毛总次数进行统计分析。如表1所示,各组水平得分与垂直得分无差异,表明CCI对小鼠的自主行为不产生影响。

表1 潞党参口服液对CCI小鼠自主行为的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)
Tab. 1 Effect of ludangshen oral liquid on autonomic behavior of CCI mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	水平得分/分	垂直得分/分
假手术组	41.75 ± 21.89	17.50 ± 4.66
模型组	41.78 ± 13.52	16.90 ± 2.64
潞党参口服液组($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	4.25 39.25 ± 18.89	17.50 ± 5.23
	8.5 40.73 ± 10.98	16.91 ± 2.66
	17 40.18 ± 11.21	17.25 ± 6.80

2.3 对新物体识别指数的影响

本实验采用新物体识别实验观察潞党参口服液对CCI小鼠新物体识别指数的影响。实验结果表明,与假手术组相比,模型组小鼠探索新物体的时间减少,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组相比,潞党参口服液高剂量组小鼠探索新物体的时间明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)(见图3)。CCI可以造成小鼠认知功能损伤,潞党参口服液高剂量组能够改善小鼠认知功能损伤。

2.4 对Morris水迷宫的影响

各组小鼠空间探索实验轨迹图(见图4)。表2所示,与假手术组比较,模型组小鼠穿过平台次数、在第Ⅲ象限的时间及路程百分比均显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),而逃避潜伏期延长,差异有统计学意义($P<0.05$)。与模型组比较,潞党参口服液中、高剂量组小鼠穿过平台的次数增加,差异有

统计学意义($P<0.05$),逃避潜伏期降低,差异有统计学意义($P<0.05$);潞党参口服液低、中、高剂量组小鼠在第Ⅲ象限停留时间及路程百分比均明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$),在剂量范围内呈量效关系。结果表明,小鼠BCAS模型能够造成小鼠学习记忆损伤,潞党参口服液能够改善学习记忆损伤。其中潞党参口服液高剂量组效果最佳。

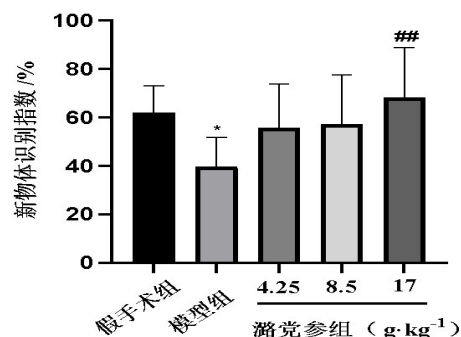


图3 潞党参口服液对CCI小鼠新物体识别指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 3 Effect of ludangshen oral liquid on new object recognition index in CCI mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

注:与假手术组比,* $P<0.05$;与模型组比,### $P<0.05$ 。

表2 潞党参口服液对CCI小鼠Morris水迷宫结果的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	逃避潜伏期/s	穿越平台次数/次	第Ⅲ象限时间百分比/%	第Ⅲ象限路程百分比/%
假手术组	7.14 ± 3.74	7.29 ± 2.22	42.94 ± 8.96	40.93 ± 7.96
模型组	26.23 ± 13.55***	3.43 ± 2.07*	27.30 ± 7.56**	26.23 ± 7.64**
潞党参口服液组($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	4.25 17.62 ± 9.02	6.00 ± 1.73	38.74 ± 10.32#	37.79 ± 9.11#
	8.5 9.38 ± 4.86##	7.29 ± 2.14#	39.43 ± 10.25##	38.06 ± 9.10##
	17 8.27 ± 2.96###	8.29 ± 2.22##	48.80 ± 7.26###	46.94 ± 7.35###

注:与假手术组比,* $P<0.05$,** $P<0.05$,*** $P<0.05$;与模型组比,# $P<0.05$,## $P<0.05$,### $P<0.05$ 。

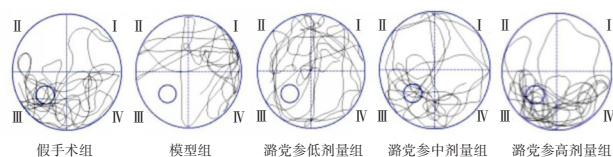


图4 各组小鼠空间探索实验轨迹图

Fig. 4 Trajectory map of space exploration experiment in each group of mice

3 讨论

CCI 的病理类型多种多样,包括动脉粥样硬化、脑白质改变和微量出血等^[9],可引起氧化应激、神经炎症、线粒体功能障碍等一系列细胞内稳态改变,最终导致认知功能障碍^[10],维持大脑正常的功能需要充足的 CBF,而长期 CBF 不足会导致神经组织结构 and 功能的受损^[11]。尤其是在前额叶、海马等对缺血缺氧敏感的区域,神经细胞的损伤和凋亡更为明显。因此,改善 CBF 是治疗 CCI、改善认知功能障碍的最有效方法。

CCI 是西医的病名,在中医典籍中没有 CCI 相对应的病名记载,但根据头晕、眼花、疲乏无力等临床症状表现,可以把它归属于心系病证中的“不寐”“心悸”、脑系病证中的“眩晕”“中风”“痴呆”等疾病,且发病因素多与年老内伤虚损、脏腑功能减退、情志失调、劳逸失度有关^[12]。清代张锡纯^[13]在《医学衷中参西录》中记载脑贫血者,实因胸中大气虚损,不能助血上升也。欲治疗此类病证,要用补气药为主,养血之药为辅,再佐以通经活络的药。桔梗科党参属植物党参属于补虚药,具有健脾益肺、养血生津的功效。其可以通过抑制氧自由基和炎症因子,提高抗氧化酶活性,降低氧化应激及凋亡蛋白表达,起到改善脑缺血再灌注后大鼠神经功能障碍的作用^[14]。由潞党参制成的潞党参口服液具有补中益气、健脾益肺、滋补强壮的作用,且本课题组前期研究也已经证明潞党参口服液可以改善急性脑缺血造成的神经损伤,而对于潞党参口服液能否改善慢性脑缺血尚未进行深入研究。因此,本实验应用 BCAS 制备 CCI 小鼠模型,观察双侧颈总动脉狭窄与 CBF 变化的关系,利用激光散斑血流成像系统监测不同时段(术前,术后 2 h、2 d、4 d、7 d、14 d、30 d)小鼠前额叶 CBF 变化。结果显示 CCI 小鼠 CBF 下降到假手术组的三分之一甚至一半左右,模型组小鼠在 4 周时逐渐恢复到假手术组的 65% 左右,与 Shichinohe 等^[15]研究结果基本一致。给药组小鼠在 4 周时分别恢复到假手术组的 69%、73% 和 78% 左右。这说明 CCI 小鼠前额叶 CBF 持续低于假手术组,既能较好的反应该模型模拟慢性持续性脑缺血状态,又能够证明潞党参口服液促进 CCI 小鼠 CBF 的恢复。行为学结果表明,潞党参口服液提高了 CCI 小鼠新物体识别指数,降低了逃避潜伏期,增加了穿过平台次数和在第Ⅲ象限的时间及路程百分比。这说明 CCI 会导致小鼠认知功能损伤,潞党参口

服液能够改善 CCI 引起的认知功能损伤。

综上所述,随着缺血时间及程度的增加,模型小鼠出现认知功能损伤,且进行性加重。潞党参口服液能够增加 CCI 小鼠前额叶 CBF,提高学习记忆能力,可用于改善 CCI 导致的认知功能障碍。接下来本课题组将采用免疫荧光染色、Western Blot、PCR 等技术手段对其作用机制进一步研究。

参考文献

- [1]Chai X, Li X, Zhang W, et al. Legumain knockout improved cognitive impairment via reducing neuroinflammation in right unilateral common carotid artery occlusion mice[J]. Life Sci, 2021, 15(285):e119944
- [2]范竹雯,杨建宇,李杨,等. 中国道地药材研究近况系列(17) 道地药材潞党参的研究近况[J]. 光明中医, 2020, 35(13): 2102-2105
- [3]刘美霞,戚进,余伯阳. 党参药理作用研究进展[J]. 海峡药学, 2018, 30(11): 36-39
- [4]王洁. 基于益气养血法的党参改善脑缺血再灌注神经功能损伤的作用机制研究[D]. 太原:山西中医药大学, 2021
- [5]徐叔云,卞如濂,陈修,等. 药理实验方法[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:1443
- [6]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
- [7]兴桂华,柏青杨,弓箭,等. NAPP/PS1 双转基因小鼠行为学表现及远志皂苷对其调控作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(13):3121-3124
- [8]Li QQ, Xu FF, Zhang Q, et al. Effect of α -asarone on ethanol-induced learning and memory impairment in mice and its underlying mechanism[J]. Life Sciences, 2019, 23(8):e116898
- [9]Brien JT, Thomas A. Vascular dementia[J]. Lancet, 2015, 386(10004):1698-1706
- [10]Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, et al. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia[J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(19): 2451-2468
- [11]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
- [12]高利. 慢性脑缺血中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(10):1161-1167
- [13]张锡纯. 医学衷中参西录(上)[M]. 北京:人民卫生出版社, 1980:111
- [14]陈文彬. 党参多糖对大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用的研究[D]. 上海:上海海洋大学, 2016
- [15]Shichinohe H, Kuroda S, Sugiyama T, et al. Bone marrow stromal cell transplantation attenuates cognitive dysfunction due to chronic cerebral ischemia in rats[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2010, 30(4):293-301