

本文引用:黎 帅,黄桂兰,张 泓,邹莹洁,郭奎奎,邓多喜,赵东风,谭 洁.穴位埋线疗法对缺血性认知障碍模型大鼠的学习记忆力及海马 CA1 区突触超微结构的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(11):1267-1272.

穴位埋线疗法对缺血性认知障碍模型大鼠的学习记忆力及海马 CA1 区突触超微结构的影响

黎 帅¹,黄桂兰²,张 泓²,邹莹洁²,郭奎奎²,邓多喜²,赵东风²,谭 洁^{2*}

(1.长沙县妇幼保健院,湖南 长沙 410100;2.湖南中医药大学针灸推拿学院,湖南 长沙 410208)

[摘要] **目的** 观察穴位埋线疗法对缺血性认知障碍模型大鼠学习记忆力及海马 CA1 区形态学超微结构的影响,并探讨其作用机制。**方法** 将 32 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,随机分为假手术组、模型组、穴位埋线组、药物组,每组 8 只,采用双侧颈总动脉永久性结扎法复制慢性缺血性认知障碍模型。穴位埋线组取“百会”“大椎”“肾俞”“悬钟”,每周 1 次,共埋线 4 次;药物组予以单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液腹腔注射(0.33 mg/kg),每天 1 次,共 4 周。采用 Morris 水迷宫测大鼠学习记忆能力,尼氏染色法观察海马组织内尼氏小体病理变化及染色面积,透射电镜观察大鼠海马 CA1 区超微结构变化。**结果** 与假手术组比较,模型组大鼠学习记忆能力明显降低 ($P<0.01$);海马组织尼氏小体面积减少($P<0.01$);突触相关结构受损,突触结构参数差异具有统计学意义($P<0.01$)。与模型组比较,穴位埋线组大鼠学习记忆能力增强($P<0.01$),尼氏小体面积增加($P<0.01$),大鼠海马 CA1 区突触计数增多,突触活性区长度变长,突触间隙宽度变窄,PSD 厚度变厚,差异有统计学意义($P<0.01$)。与药物组比较,穴位埋线组大鼠学习记忆成绩、尼氏小体面积、海马 CA1 突触结构超微变化,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 穴位埋线可改善缺血性认知障碍模型大鼠的认知损害,其作用机制可能与其保护海马尼氏小体及改善突触可塑性有关。

[关键词] 缺血性认知障碍;穴位埋线;突触超微结构变化;海马 CA1 区;尼氏小体

[中图分类号]R245;R741

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.11.010

Effect of Acupoint Catgut Embedding Therapy on Learning, Memory, and Synaptic Ultrastructure in the Hippocampal CA1 Region in Rats with Ischemic Cognitive Impairment

LI Shuai¹, HUANG Guilian², ZHANG Hong², ZOU Yingjie², GUO Kuikui², DENG Duoxi², ZHAO Dongfeng², TAN Jie^{2*}

(1. Changsha Maternal and Child Health Hospital, Changsha, Hunan 410100, China; 2. School of Acupuncture,

Moxibustion & Tuina, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of acupoint catgut embedding therapy on learning, memory, and the morphology and ultrastructure of hippocampal CA1 region in rats with ischemic cognitive impairment, and to explore its therapeutic mechanism. **Methods** A total of 32 male specific pathogen-free Sprague-Dawley rats were randomly and equally divided into sham-operation group, model group, acupoint catgut embedding group, and medication group. A rat model of chronic ischemic cognitive impairment was established by permanent ligation of both common carotid arteries. The catgut was embedded in the Baihui, Dazhui, Shenshu, and Xuanzhong points once a week for 4 weeks. Rats in the medication group received intraperitoneal injection of 0.33 mg/kg of monosialotetrahexosylganglioside sodium once a day for 4 weeks. Learning and memory abilities of rats were tested by Morris water maze. Nissl staining was used to observe the changes in pathology and area of the Nissl bodies in

[收稿日期]2018-08-11

[基金项目]湖南省教育厅优秀青年项目(16B197);湖南省研究生创新项目(CX2017B453);湖南省自然科学基金项目(2018JJ3384)。

[作者简介]黎 帅,女,康复医师,研究方向:神经系统疾病的中西医结合康复的机制与临床研究。

[通讯作者]*谭 洁,女,副教授,硕士研究生导师,E-mail:86869454@qq.com。

the hippocampus. Transmission electron microscopy was used to observe ultrastructural changes in the hippocampal CA1 region. **Results** Compared with the sham-operation group, the model group had significantly reduced learning and memory abilities, significantly reduced area of the Nissl bodies in the hippocampus, and significantly different synaptic structure parameters (all $P < 0.01$); the synapse-related structures were damaged in the model group. Compared with the model group, the acupoint catgut embedding group had significantly improved learning and memory abilities, significantly larger area of the Nissl bodies, a significantly larger number of synapses in the hippocampal CA1 region, a significantly elongated synaptic active area, a significantly narrowed synaptic gap, and a significantly thickened postsynaptic density (all $P < 0.01$). There were no significant differences in learning, memory, area of the Nissl bodies, or synaptic ultrastructure in the hippocampal CA1 region between the acupoint catgut embedding group and the medication group ($P > 0.05$). **Conclusion** Acupoint catgut embedding can reduce cognitive impairment in rats with ischemic cognitive impairment, probably by protection of the Nissl bodies in the hippocampus and the improvement of synaptic plasticity.

[**Keywords**] ischemic cognitive impairment; acupoint catgut embedding; ultrastructural changes in synapses; hippocampal CA1 region; Nissl body

海马区是大脑边缘系统的一部分,是学习、记忆、情绪的重要参与结构,有研究表明^[1-2],在缺血性认知障碍的发病过程中,海马体积萎缩是早期病症表现之一,其中以CA1区对缺血缺氧性病理改变最为敏感。突触是脑内基本信息加工的节点部位,突触功能的失调是脑疾病的重要基础。而记忆形成依赖于突触效率的变化,这个变化造成神经元间联系程度的加强^[3]。事实上,当记忆形成的时候,适当的突触活动依赖的突触可塑性被认为对信息的储存是必需的,而在突触可塑性和记忆关系的研究中,作为海马的主要输出结构CA1区神经元的作用不可忽视,因而对于缺血性模型大鼠的突触结构可塑性机制的研究至关重要。

在目前缺血性认知障碍的研究中,作为中医康复疗法之一的穴位埋线对于认知障碍患者的学习记忆力的改善有明确的积极疗效^[4-6],基础实验多从血管性因素及神经递质等角度探讨其改善认知障碍的机制^[7],但关于穴位埋线是否可通过调控海马区神经突触可塑性以改善认知障碍的报道研究甚少。因而本实验采用双侧颈总动脉永久性结扎法制备慢性缺血性认知障碍模型,通过穴位埋线疗法以观察其对学习记忆力以及海马CA1区尼氏小体面积和神经突触超微结构参数的改变,并探讨采用穴位埋线疗法对缺血性认知障碍大鼠的学习记忆力成绩及神经突触可塑性的影响。

1 材料

1.1 动物及分组

经筛查合格的SPF级成年雄性SD大鼠32只,体质量(200±20)g,购自湖南中医药大学实验动物中心,许可证号:SYXK(湘)2013-0005。饲以SPF级

标准大鼠颗粒饲料,室温18~25℃,相对湿度50%~60%,自由摄食及饮水。所有动物实验均遵循国家实验动物护理和使用指南进行。应用随机数表法将大鼠随机分为4组:假手术组、模型组、穴位埋线组、药物组,每组8只。

1.2 主要仪器及试剂

仪器及软件:H-7700透射电镜(日立,日本),成都泰盟科技有限公司ImageJ1.46r图片分析处理软件,麦克奥迪数码医学图像分析系统6.0(上海光学仪器厂),动物行为学习记忆系统(View-point,法国)。试剂:定影液(北京鼎国生物技术公司),显影液(北京鼎国生物技术公司),四氧化钨(钨酸)(北京中镜科仪技术有限公司)。

1.3 主要药品及器具

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(西南药业股份有限公司,批号:16040708),一次性使用埋线针(镇江高冠医疗器械有限公司),可吸收外科缝合线(羊肠线)(山东博大医疗用品有限公司),高分散白色素二氧化钛(上海江沪钛白化工制品有限公司)。

2 方法

2.1 模型的复制及评定

模型组、穴位埋线组、药物组采用双侧颈总动脉永久结扎法制备缺血性认知功能障碍模型^[8],假手术组只分离颈总动脉,不结扎不剪断。造模成功的标准:以假手术组大鼠隐匿平台逃避潜伏期的平均值作为参考值,计算结扎大鼠第3、4、5天隐匿平台逃避潜伏期平均值与参考值之差占该鼠平均逃避潜伏期的比值,若该值大于20%,则为认知障碍大鼠造模成功。

2.2 干预方法

造模成功并行第 2 次行为学评定后,穴位埋线组造模成功后第 4 周开始埋线治疗,参照李忠仁^[9]主编的《实验针灸学》(新二版)大鼠标准穴位图谱定位及华兴邦等制定的《实验动物穴位图谱》提供的方法,取“百会”“大椎”双侧“肾俞”双侧“悬钟”^[10-14]四穴,每 7 天埋线 1 次,共埋线 4 次^[15]。药物组造模成功后第 4 周给予单唾液酸四己糖神经节苷脂钠腹腔注射(0.33 mg/kg,按人体表面积换算)1 次/d,连续 4 周。假手术组、模型组于相同时间采用与穴位埋线组相同方法抓取、固定并施以与药物组等容量 0.9%氯化钠溶液腹腔注射。

2.3 观察指标及检测方法

2.3.1 Morris 水迷宫行为学评定 选用大鼠通用型 Morris 水迷宫,实验水中加入高分散二氧化钛粉适量,使其呈乳白色不透明状。在水池壁的边沿均匀分布 4 个不同形状的标记,由此将水池等分为 4 个象限,选第三象限正中放置平台^[16](平台高 21 cm,直径 10 cm)。测试内容包括:(1)定位航行试验:将受试大鼠面对目标平台的象限入水点面向池壁放入水中。记录 120 s 内寻找平台的时间(逃避潜伏期)。历时 5 d,1 次/d,实验结束后,以第 3、4、5 天大鼠逃避潜伏期的平均值^[16]作为各组逃避潜伏期的数据,记录逃避潜伏期、目标象限内停留时间、游泳总路程。(2)空间搜索试验:定位航行试验全部结束后,次日进行空间搜索试验。撤去平台,然后选第一象限相同的入水点将大鼠面向池壁放入水中,记录 120 s 内大鼠穿越平台象限次数及运动轨迹图。

2.3.2 尼氏染色检测 各组随机取 5 只大鼠,脱颈致死,立即断头取脑,放入 50 mL 离心管置于 4%多聚甲醛中。取大鼠海马及颞叶皮层脑切片,依次放入二甲苯和梯度乙醇中脱蜡,PBS(0.01 mol/L, pH 7.4)洗涤后,放入 1%的甲苯胺蓝染液中染色数分钟。染色后经 95%乙醇快速分化,二甲苯透明,最后用中性树脂封片。光学显微镜下观察大鼠海马尼氏小体变化。对每组 5 个样本进行连续切片,各样本随机抽取 2 个切片,对尼氏小体面积用麦克奥迪数码医学图像分析系统 6.0 分析。

2.3.3 电子透射电镜检测 各组随机各取 3 只大鼠,脱颈致死,立即断头取脑,于冷冻台上分离脑组织,取海马,放入电镜固定液中,置于 4 ℃冰箱。将组织块从电镜固定液中取出,切成约 1 mm×1 mm×3 mm。将 2.5%戊二醛,磷酸缓冲液配制固定 2 h 或更长时间。用 0.1 mol/L 磷酸漂洗液漂洗 3

次,每次 10~15 min,后用 1%锇酸固定液固定 1~2 h,用 0.1 mol/L 磷酸漂洗液漂洗 3 次,每次 10~15 min。脱水后固化:37 ℃烘箱内过夜,60 ℃烘箱内 12~24 h,切片后于 3%醋酸铀以及硝酸铅双染色。接着日立 H7700 透射电镜观察、拍片。在高倍(×30000)电镜下从各组中随机选取 30 张(每只 10 张)图片进行测量和统计,用 ImageJ1.46r 图像分析仪观察海马 CA1 区 I 型突触,并统计分析各组突触计数、突触后致密物(PSD)厚度(nm)、突触间隙宽度(nm)、突触活性区长度(nm)。

2.4 统计学分析

所有数据使用 SPSS 23.0 for Windows 软件进行处理,数据用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。所有资料进行正态性检验;符合正态分布者,各组前后比较采用 *t* 检验,多组计量资料采用单因素方差分析(One-way ANOVA),多重比较方差齐者用 LSD 和 SNK 法,方差不齐者用 Tamhane,s T2 或 Dunnett,s T3 法;不符合正态分布者采用秩和检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义标准。

3 结果

3.1 各组大鼠学习记忆能力比较

3.1.1 各组大鼠 Morris 水迷宫测试成绩比较 治疗 4 周后,将各组水迷宫测试成绩结果予以比较,与假手术组比较,模型组逃避潜伏期明显延长,象限内的停留时间缩短;与模型组比较,穴位埋线组与药物组逃避潜伏期明显缩短,象限内停留时间增加,差异有统计学意义(*P*<0.01);穴位埋线组与药物组比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 各组大鼠逃避潜伏期及象限内停留时间比较 ($\bar{x}\pm s$, *n*=8)

组别	逃避潜伏期/s	象限内停留时间/s
假手术组	38.9±5.7	18.3±2.3
模型组	64.5±6.7 ^{△△}	11.9±3.4 ^{△△}
穴位埋线组	52.6±2.8 ^{▲▲}	15.5±1.1 ^{▲▲}
药物组	53.9±3.4 ^{▲▲}	15.4±2.4 ^{▲▲}
<i>F</i> 值	36.7	9.2
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01

注:与假手术组比较,△△*P*<0.01;与模型组比较,▲▲*P*<0.01。

3.1.2 各组大鼠 Morris 水迷宫游泳总路程、穿越平台次数及运动轨迹比较 Morris 水迷宫定向航行实验轨迹图显示模型组大鼠与假手术组大鼠在相同的象限投入入水点,模型组找到目标象限所需时间

更长,游泳总路程延长,轨迹更混乱,呈现边缘性,规定时间内穿越平台次数与假手术组比较减少,而假手术组能更快、更准确找到平台,表明模型组大鼠出现学习记忆力及空间障碍。穴位埋线组、药物组大鼠运动轨迹较模型组清晰,呈现中心性,大鼠运动时间缩短,游泳总路程缩短,能较准确寻找到平台,规定时间穿越平台次数与模型组比较增加,差异有统计学意义($P<0.01$),说明穴位埋线及单唾液酸四己糖神经节苷脂钠对于大鼠的学习记忆力障碍治疗有效。见表2、图1。

表2 各组大鼠 Morris 水迷宫游泳总路程及

组别	穿越平台次数 ($\bar{x}\pm s, n=8$)	
	游泳总路程/mm	穿越次数/次
假手术组	3289.2±254.8	5.1±1.0
模型组	5848.6±631.5 $\Delta\Delta$	2.0±0.8 $\Delta\Delta$
穴位埋线组	4034.3±533.2 $\blacktriangle\blacktriangle$	3.4±1.0 $\blacktriangle\blacktriangle$
药物组	3779.9±385.6 $\blacktriangle\blacktriangle$	3.3±0.9 $\blacktriangle\blacktriangle$
F 值	44.6	16.6
P 值	<0.01	<0.01

注:与假手术组比较, $\Delta\Delta P<0.01$;与模型组比较, $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$ 。

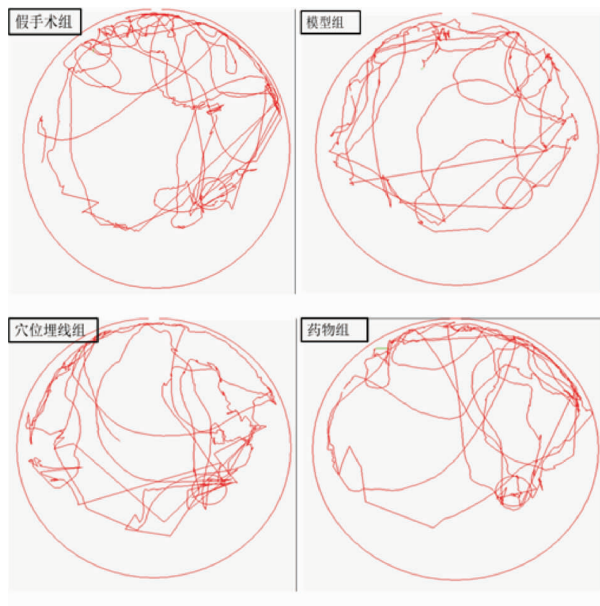


图1 各组大鼠 Morris 水迷宫穿越平台次数运动轨迹

3.2 尼氏染色检测大鼠海马组织尼氏小体病理改变

3.2.1 尼氏染色检测形态学改变 各组大鼠海马组织尼氏染色病理学改变可见:假手术组大鼠呈现大量形态结构完整、排列规则的尼氏小体,核仁明显、胞核居中,无水肿、无炎性细胞浸润。模型组大鼠尼氏小体量少,排列分散,细胞核体积骤减,细胞水肿,细胞大量丢失,结构不清晰,胞核深染固缩。与模型组比较,穴位埋线组与药物组大鼠尼氏小体丰富,排

列紧凑规则,细胞核少量深染固缩,少量细胞水肿。见图2。

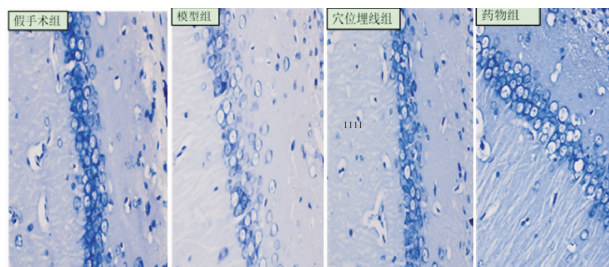


图2 各组大鼠海马尼氏小体形态学结构的光镜图(x400)

3.2.2 尼氏染色检测尼氏小体面积统计分析 与假手术组比较,模型组海马内尼氏小体面积明显减少($P<0.01$);与模型组比较,穴位埋线组海马内尼氏小体面积增加($P<0.01$),穴位埋线组与药物组海马内尼氏小体面积比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 各组大鼠尼氏小体染色面积比较 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组别	面积/ μm^2
假手术组	153.7±33.2
模型组	73.2±1.0 $\Delta\Delta$
穴位埋线组	101.6±14.4 $\blacktriangle\blacktriangle$
药物组	114.7±9.1 $\blacktriangle\blacktriangle$
F 值	19.6
P 值	<0.01

注:与假手术组比较, $\Delta\Delta P<0.01$;与模型组比较, $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$ 。

3.3 海马 CA1 区神经元形态及突触超微结构变化

3.3.1 各组大鼠海马 CA1 区超微结构变化 假手术组大鼠海马 CA1 区神经元胞膜较完整,胞质基质分布较均匀,胞核和核膜结构较完整,线粒体嵴清晰、无肿胀,突触数量丰富,突触前膜内囊泡密集,前后膜边界清晰,突触后膜致密物质浓聚。与假手术组比较,模型组大鼠海马 CA1 区突触线粒体形态僵硬,嵴膜融合,部分高尔基体模糊,核糖体数目减少,突触前膜内囊泡减少,肿胀,前后膜边界不清晰,甚或融合,后膜致密物质稀疏。与模型组比较,穴位埋线组大鼠海马 CA1 区突触线粒体内外膜和线粒体嵴较清晰可见,形态饱满,突触数量增加,突触前膜内囊泡增多,前后膜边界清楚间隙较窄,后膜致密物质浓厚;药物组大鼠海马 CA1 区突触线粒体内外膜和线粒体嵴可见,形态均一,突触数量增加,突触前膜内囊泡增多,前后膜边界清楚,后膜致密物质浓厚。见图3。

3.3.2 各组大鼠海马 CA1 区 I 型突触界面结构参数变化 在高倍(30000 \times)镜下,观察海马 CA1 区

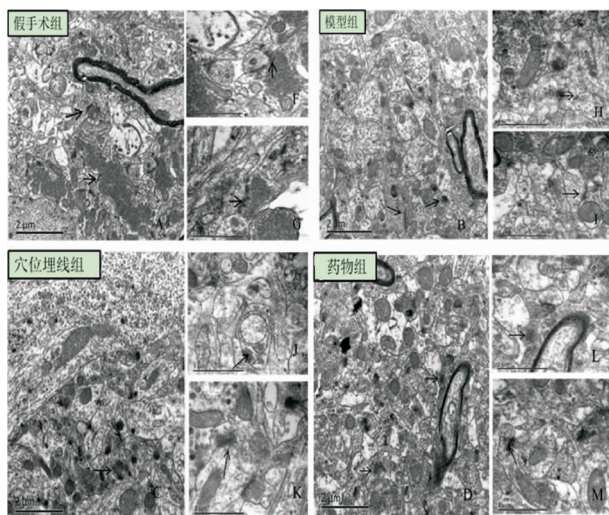


图 3 各组大鼠海马 CA1 区超微结构电镜图(A-D,×10000;E-M,×30000)

I 型突触,并统计分析各组突触计数、突触后致密物(PSD)厚度(nm)、突触间隙宽度(nm)、突触活性区长度(nm)。与假手术组比较,模型组大鼠海马 CA1 区突触计数减少,突触活性区长度变短,突触间隙宽度增加,PSD 厚度变薄,组间比较差异有统计学意义($P<0.01$);与模型组比较,穴位埋线组与药物组大鼠海马 CA1 区突触计数均增多,突触活性区长度变长,突触间隙宽度变窄,PSD 厚度变厚,组间比较差异有统计学意义($P<0.01$);穴位埋线组与药物组各项突触界面结构参数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 各组大鼠海马 CA1 区突触界面结构参数比较 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	突触数量/个	突触间隙/nm	突触活性区长度/nm	PSD 厚度/nm
假手术组	12.1±2.8	15.6±1.5	226.7±32.9	97.0±16.7
模型组	4.7±1.9 ^{△△}	23.3±4.3 ^{△△}	178.6±25.1 ^{△△}	68.0±16.9 ^{△△}
穴位埋线组	8.6±1.7 ^{▲▲}	19.2±3.2 ^{▲▲}	206.0±15.8 ^{▲▲}	80.3±17.8 ^{▲▲}
药物组	9.0±1.7 ^{▲▲}	19.8±3.1 ^{▲▲}	204.4±19.0 ^{▲▲}	82.7±16.2 ^{▲▲}
F 值	64.2	29.4	20.5	15.0
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与假手术组比较,△△ $P<0.01$;与模型组比较,▲▲ $P<0.01$ 。

4 讨论

研究显示穴位埋线作为特殊的针灸疗法,不仅可以以线代针,对机体产生长久针刺效应,增加膻穴功能,同时也可增加缺血性认知障碍大鼠脑内血液流速,减轻机体疼痛应激反应及减少神经细胞丢失,抑制海马神经细胞凋亡,对认知障碍模型大鼠的学习记忆力及相关受体蛋白的表达方面有着正向调整作用^[17-19]。课题组沿用前期研究采用“百会”“大

椎”“肾俞”“悬钟”组成益肾填精,充养脑髓之方,埋入可吸收羊肠线,以探讨穴位埋线疗法改善缺血性认知障碍的可能机制。

本研究显示:造模后大鼠学习及空间记忆能力明显下降,而经穴位埋线干预后,大鼠能在短时间内多次寻找到平台并出现明显的摆尾、转头现象,这可能与穴位埋线减少海马 CA1 区神经细胞的损伤,使受损神经元得到修复,减少其对认知功能的损害,进而改善模型大鼠的学习及空间记忆力有关。尼氏染色形态学研究也发现,造模后大鼠脑组织内神经元受到缺血性的脑损伤,包体内尼氏体明显减少;而穴位埋线后大鼠尼氏体增加,尼氏染色面积增加,使脑组织内神经元的损伤情况得到改善,这可能与穴位埋线对海马 CA1 区神经元的保护机制有关。

基础研究提示突触是神经元之间或神经元与其他可兴奋细胞之间的特异位细胞间接头。本课题组前期研究发现突触相关蛋白的丢失可影响突触结构的改变,进而使认知功能发生难以避免的恶化^[20]。兴奋性突触的突触后区隔有独特的突触后致密物(postsynaptic density, PSD),PSD 蛋白通过蛋白酶体系统的降解,修饰和改造了 PSD 结构,这在突触可塑性中起着重要作用。解剖学研究也表明^[21-23],突触兴奋性谷氨酸离子的数目和 PSD 厚度、PSD 面积之间均有正性相关,海马 CA1 区锥体神经元的树突棘内所含的 α -氨基羟甲基异恶唑丙氨酸受体(α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)在各个突触上各不相同,而相关受体数目与 PSD 的厚度成比例,与突触间隙的宽度成反比^[24]。

本实验研究提示,缺血性认知障碍发生后,大鼠正常突触数量及神经胶质细胞数量明显减少,被大量坏死及无结构的碎片物质所填充。而在突触结构参数的统计研究中,造模后大鼠海马 CA1 区突触结构参数均出现负向改变,作为对突触刺激敏感指标 PSD 厚度也呈现出退化的状态;亦表明缺血性的脑低灌注状态导致大鼠脑组织海马 CA1 区的突触小泡释放减少,突触小体数量减少与突触相关蛋白表达的异常,进一步也使突触活性区长度的减少;另外突触后膜内兴奋性氨基酸毒性的堆积使得突触间隙增宽、PSD 厚度变窄,兴奋性突触的传递效能下降,神经传导速度和神经介质的传递速度进一步降低,认知能力的下降亦随之发生。而穴位埋线可使缺血性认知障碍大鼠海马 CA1 区突触相关机制的发生明显改善,这可能与穴位埋线通过抑制海马区兴奋性氨基酸细胞毒性表达,发挥神经突触的可塑性,

改善学习记忆功能作用机制有关。该作用机制也与单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗缺血性认知障碍的机制相似^[25]。

综上所述,与记忆相关的脑组织内海马 CA1 区神经突触的丢失是导致模型大鼠学习记忆力下降的主要原因,这也为分子机制上探索改善缺血性认知障碍的学习记忆力的途径提供实验依据,为临床治疗血管性认知障碍及其途径机制的探索提供一定参考。

参考文献:

- [1] CHADWICK M J, BONNICI H M, MAGUIRE E A. CA3 size predicts the precision of memory recall [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(29): 10720-10725.
- [2] LEE G W, KIM J H, KIM M S. Reduction of long-term potentiation at Schaffer collateral-CA1 synapses in the rat hippocampus at the acute stage of vestibular compensation[J]. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 2017, 21(4): 423-428.
- [3] GIRALT A, GOMEZ-CLIMENT M á, ALCALA R, et al. The AMPA receptor positive allosteric modulator S 47445 rescues in vivo CA3-CA1 long-term potentiation and structural synaptic changes in old mice[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 123:395-409.
- [4] 王小云,于欢.穴位埋线治疗肝肾阴虚型血管性痴呆的临床观察[J].*湖北中医药大学学报*,2012,14(2):50-51.
- [5] 黄晓云,孙珊,周思琼,等.尼莫地平与穴位埋线结合治疗血管性痴呆疗效观察[J].*中国现代医生*,2011,49(7):82-83.
- [6] 陆彦青,庄礼兴.穴位埋线治疗血管性认知障碍的临床研究[J].*按摩与康复医学(上旬刊)*,2012,3(12):3-5.
- [7] 张敏,杨琼,戴桃李,等.穴位埋线对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马胆碱乙酰转移酶表达的影响[J].*中国老年学杂志*,2008,28(15):1480-1482.
- [8] 谭洁,韩国栋,张泓,等.改良大鼠双侧颈总动脉结扎方式建立血管性痴呆模型的评价研究[J].*中国康复医学杂志*,2017,32(3):264-268.
- [9] 李忠仁.实验针灸学[M].北京:中国中医药出版社,2007:327.
- [10] 赵利华,陈尚杰,文建军.艾炷灸足三里、悬钟穴对 D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆能力的影响[J].*广西中医药*,2010,33(3):54-55.
- [11] YE Y, XIAO L Y, LIU Y H, et al. Acupuncture for patients with vascular dementia: a systematic review protocol [J]. *BMJ open*, 2017, 7(12): e019066.
- [12] 林穗金,王玮.电针对血管性痴呆大鼠海马 NMDAR-2 B mRNA 表达及学习记忆能力的影响[J].*针刺研究*,2008,33(5):301-305.
- [13] 赵利华,陈尚杰,文建军.艾炷灸足三里、悬钟穴对 D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆能力的影响[J].*广西中医药*,2010,33(3):54-55.
- [14] 黎帅,谭洁,张泓,等.针灸治疗血管性痴呆的选穴规律探讨[J].*中国针灸*,2017,37(7):785-790.
- [15] 韦淑娅.电针结合穴位埋线治疗偏头痛临床观察[J].*吉林中医药*, 2013,30(3):295-296.
- [16] 周娇娇,阙建宇,于雯雯,等.Morris 水迷宫检测动物学习记忆水平的方法学[J].*中国老年学杂志*,2017,37(24):6274-6277.
- [17] 唐中生,李霞,吴春朋,等.穴位埋线对血管性痴呆大鼠血液流变学和海马 CA1 区神经元 p75NTR 表达的影响[J].*实用医学杂志*, 2016,32(16): 2628-2631.
- [18] 边心会,张宏.穴位埋线对衰老模型大鼠慢性应激下海马神经元结构的影响[J].*针刺研究*, 2014, 39(1): 35-39.
- [19] 陈黎,杨琼,戴桃李,等.穴位埋线对血管性痴呆大鼠学习记忆和长时程增强的影响[J].*中华中医药杂志*,2008,23(3):247-249.
- [20] 黎帅,谭洁,张泓,等.穴位埋线对慢性缺血性认知障碍模型大鼠空间学习记忆能力及海马兴奋性氨基酸毒性相关蛋白的影响[J].*针刺研究*,2018,43(6):347-352.
- [21] BODRIKOV V, PAUSCHERT A, KOCHLAMAZASHVILI G, et al. Reggie-1 and reggie-2 (flotillins) participate in Rab11a-dependent cargo trafficking, spine synapse formation and LTP-related AMPA receptor (GluA1) surface exposure in mouse hippocampal neurons[J]. *Experimental neurology*, 2017, 289: 31-45.
- [22] REIM D, DISTLER U, HALBEDL S, et al. Proteomic Analysis of Post-synaptic Density Fractions from Shank3 Mutant Mice Reveals Brain Region Specific Changes Relevant to Autism Spectrum Disorder[J]. *Frontiers in molecular neuroscience*, 2017, 10(26):1-10.
- [23] SEN A, HONGPAISAN J, WANG D, et al. Protein Kinase Cε Promotes Synaptogenesis through Membrane Accumulation of the Postsynaptic Density Protein PSD-95[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(32): 16462-16476.
- [24] MCALLISTER A K. Dynamic aspects of CNS synapse formation[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2007, 30: 425-450.
- [25] SOKOLOVA T V, RYCHKOVA M P, AVROVA N F. Protective effect of GM1 ganglioside against toxic effect of glutamate on cerebellar granule cells[J]. *ZhEvolBiokhimFiziol*, 2014, 50(5): 399-401.

(本文编辑 杨 瑛)