

国外脑血管疾病研究进展

主编 张国瑾 赵增荣



中国医药科技出版社

国外脑血管疾病研究进展

主 编 张国瑾 赵增荣
副主编 汤先忻 陈兴洲 杨德功

中国医药科技出版社

登记证号: (京) 075 号

内 容 提 要

本书分基础研究与临床研究两部分,涵盖了脑血管疾病的最新研究进展和研究热点。基础研究部分包括卒中动物模型、基因表达、基因治疗、神经化学、血液流变学、动脉粥样硬化、神经元选择性易损伤、脑缺血耐受、抗缺氧的体外研究、缺血性脑水肿、缺血性神经元凋亡、炎症反应等,临床研究部分包括卒中的流行病学、临床表现、临床评定、特殊检查、内科治疗、外科治疗和康复治疗。全书力求反映国外脑血管疾病研究的最新进展和动态,文献资料绝大多数为1990年~1998年发表的外文文献,其中相当一部分为近5年内文献。本书可供从事脑血管疾病基础研究和临床诊治的研究人员和临床医生阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

国外脑血管疾病研究进展/张国瑾,赵增荣主编.

北京:中国医药科技出版社,2000.2

ISBN 7-5067-2209-7

I. 国… I. ①张…②赵… III. 脑血管疾病-研究-世界
IV. R743

中国版本图书馆CIP数据核字(2000)第01719号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲22号)

(邮政编码100088)

北京市朝阳新源印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm $1/16$ 印张 35 $1/4$

字数 799千字 印数 1—4000

2000年4月第1版 2000年4月第1次印刷

定价: 70.00 元

编著者 (以姓氏笔画为序)

于永发	哈尔滨医科大学第二临床医学院
王 京	海军总医院
王文志	全国脑血管疾病防治研究办公室
王茂斌	北京医院
卢光明	南京军区南京总医院
汤先忻	第二军医大学南京军医学院
杨德功	第二军医大学南京军医学院
陈光辉	南京军区南京总医院
陈兴洲	第二军医大学南京军医学院
陈芷若	南京医科大学附属南京脑科医院
张永政	第二军医大学南京军医学院
张国瑾	第二军医大学南京军医学院
张颖冬	南京医科大学附属南京脑科医院
赵增荣	第二军医大学南京军医学院
倪秀石	南京市鼓楼医院
崔尧元	上海医科大学附属中山医院
梁玉宏	深圳市红十字会医院
傅 震	南京医科大学附属第一医院

前 言

随着医学科学技术的迅猛发展,昔日威胁人类健康的许多疾病已得到控制,然而脑血管疾病至今仍是遍及世界的常见疾病,是人类严重病残和死亡的重要原因之一,特别是对中老年人的健康构成严重威胁。因此,揭示脑血管疾病发生、发展的机制,开展有效的预防、治疗和康复,降低病残率、死亡率,提高人们的生活质量,已是各国学者的一致愿望,各国科学家已为此进行了卓有成效地研究和探索,并取得了很大进展。

近年来,由于医学各学科的发展和新设备、新技术的广泛应用,脑血管疾病的研究也达到了前所未有的水平。在基础研究方面,已成功地建立了许多比较理想的卒中动物模型,为观察卒中后的病理学、病理生理学、神经化学、神经免疫学改变,探讨其发病、发展机制和过程,评估各种干预的效果提供了有用的研究工具;广泛应用了分子生物学方法和技术、基因技术,使脑血管疾病的基础研究达到了分子和基因水平,为进一步探讨脑血管病的发病机制、评价新药疗效和开展基因治疗提供了理论依据。在临床研究方面,开展了卒中流行状况与人群防治研究;广泛应用了影像学、超声学以及神经电生理学等诊断技术;对缺血性卒中的内科治疗,开展了如溶栓疗法、血液稀释疗法、高压氧、钙离子拮抗剂、神经保护剂等新药物、新疗法的研究;脑血管疾病的外科手术、立体定向外科和介入治疗等也取得了令人瞩目的进展。

为了反映国外脑血管疾病基础和临床研究的最新进展,中国医药科技出版社约请《国外医学脑血管疾病分册》编辑部组织了部分神经内、外科中青年学者,共同编写了本书。编写过程中,国外资料主要来源于1990~1998年的文献,力求反映国外最新进展和动态。

本书包括基础研究和临床研究两篇共12章,在章节的编排上,有别于一般教科书,不求面面俱到,而力求反映国外脑血管疾病研究的新进展、新技术和新动向。

本书系集体劳动的成果,各位作者精诚合作。《国外医学脑血管疾病分册》编辑部的全体同志在本书的编写中,做了大量的组织、联络、协调和电脑编排工作,并参与了部分章节的编写。本书的出版也倾注了中国医药科技出版社的领导和编辑的心血,在此表示诚挚的谢意。

本书在统稿过程中,虽然对文字尤其是专业术语等进行了统一规范,但由于本书反映的是当前脑血管病研究的最新进展,一些专业术语和名词也很难做到真正意义上的规范统一,有些目前国内还找不到合适译名的,我们在译后都注明了英文名,有些则只给英文名词而未作翻译。尽管如此,本书在文字、各作者的写作风格等方面仍然存在不统一之处,对外文文献的理解、翻译及表达也难免有错漏,敬请读者批评指正。

张国瑾 赵增荣

2000年春于南京

目 录

第一篇 基础 研究

第一章 卒中的动物模型	3
第一节 概论.....	3
第二节 缺血性卒中模型.....	4
第三节 缺血再灌注模型.....	8
第四节 出血性卒中模型	13
第二章 卒中的基因研究	21
第一节 基因表达	21
第二节 缺血性神经元凋亡	60
第三节 脑血管疾病的基因治疗	67
第三章 卒中的神经化学	81
第一节 微透析技术	81
第二节 激素	84
第三节 神经肽	87
第四节 氨基酸	89
第五节 氧自由基	93
第六节 抗磷脂抗体	96
第七节 脂蛋白 (a)	98
第八节 蛋白激酶 C	102
第九节 D-二聚体	105
第十节 超氧化物歧化酶.....	108
第四章 卒中的血液流变学	116
第一节 脑缺血后的再灌注损伤.....	116
第二节 血管内皮细胞的生理功能.....	118
第三节 白细胞在缺血性脑损害中的作用.....	121
第四节 红细胞变形能力.....	124
第五节 缺血/再灌注后微循环障碍	128
第六节 纤维蛋白原与红细胞聚集.....	132
第五章 其他	139
第一节 动脉粥样硬化研究的现状.....	139
第二节 神经元选择易损性.....	145

第三节	脑组织缺血耐受现象与抗缺氧的体外研究·····	148
第四节	血脑屏障上粘附分子和组织相容性抗原的表达·····	153
第五节	缺血后脑水肿·····	156
第六节	炎症反应·····	159

第二篇 临床研究

第六章	卒中流行病学与人群防治·····	177
第一节	卒中流行病学研究方法·····	177
第二节	卒中的流行状况与特征·····	179
第三节	卒中的危险因素·····	187
第四节	卒中社区人群防治·····	197
第七章	卒中的临床表现·····	208
第一节	缺血性卒中·····	208
第二节	出血性卒中·····	246
第三节	脑血管病与癫痫·····	267
第四节	其他·····	275
第八章	卒中的临床评定·····	301
第一节	神经功能缺损量表·····	301
第二节	认知功能量表·····	309
第三节	生活活动量表·····	310
第九章	卒中的特殊检查·····	313
第一节	影像学诊断·····	313
第二节	超声诊断·····	362
第三节	神经电生理检查·····	381
第十章	内科治疗·····	403
第一节	卒中的院前处理·····	403
第二节	急性卒中的重症监护·····	407
第三节	低温的脑保护作用·····	412
第四节	缺血性卒中的治疗·····	415
第五节	出血性卒中的内科治疗及预后·····	436
第六节	卒中并发症的处理·····	447
第十一章	外科治疗·····	459
第一节	颈动脉外科·····	459
第二节	颅内动脉瘤·····	468
第三节	脑动静脉畸形·····	478
第四节	立体定向外科·····	484
第五节	介入治疗·····	494
第十二章	卒中的康复治疗·····	509
第一节	卒中康复的基本概念·····	509

第二节 卒中的康复评定.....	510
第三节 卒中的康复医疗.....	516
缩略语表.....	528
索引.....	541

第一篇

基础研究

第一章 卒中的动物模型

第一节 概 论

脑血管病是人类严重致残和致死的重要原因之一。为了弄清脑卒中的演变过程和进行药物疗效观察,制作最接近人类卒中的理想动物模型一直是人们普遍关注的课题。所谓“理想模型”应符合以下条件:①动物出现的卒中症状与人类卒中的症状相似;②制作简单,费用低;③所用的动物血管变异较少;④可以控制病变的程度;⑤可用此模型进行慢性实验。

近年来,多种动物,如猫、狗、兔、猪以及灵长类等都被应用于卒中的实验研究。猴、狒狒等在生物进化上,尤其是脑功能、脑血管结构特点上与人类接近,为研究卒中的理想动物,但价格昂贵、来源少,不适于做大宗研究。在众多动物中,啮齿动物最适合于卒中研究:①价格便宜,来源充足;②近亲繁殖,品种纯化;③制作模型简单,存活率高;④脑血管解剖和生理接近于人类;⑤在生态学和伦理学方面容易为公众所接受。在发展动物模型的同时,体外实验方法也有了较大的发展,推动了卒中细胞生物化学及分子生物学的研究:①细胞培养法:制作缺氧或致血管痉挛环境,建立实验性脑缺血或实验性血管痉挛细胞模型,用以在细胞水平分析各种因素对效应细胞如血管平滑肌细胞、内皮细胞、神经细胞等的作用机制及药物作用;②离体动脉条法:根据实验目的取动物脑血管或痉挛模型血管,在 37℃ 水浴中保温,动脉条与压力感受器相连,观察血管扩张、收缩变化,适用于体外药物治疗研究。1991 年, Kinouchi 等首先将转基因技术应用于卒中领域,当前该方法应用于了解疾病与病变有关蛋白质过度表达的病理学作用。同时,对转基因鼠 NO 异构体及 CuZn-SOD 在缺血性卒中中的作用,有了深入的认识,基因治疗也有所发展。转基因技术的应用,开辟了卒中研究的新途径。

一、卒中动物模型的影响因素

(一) 动物种类和种系

不同种类动物以及同种不同品系动物生理特性各异,致病因素的损伤、修复机制和血流动力学不同。例如大脑中动脉缺血再灌注(MCAO/R)实验结果表明,造成灵长类动物内囊、纹状体区细胞缺血损害的时限及损害区域均与大鼠不同。小鼠(CD1, C57/B16, 129J) MCAO 45 min 再灌注 24 h,形成的脑梗死体积与持续性 MCAO 大致相同;MCAO 180 min 后再灌注形成大范围梗死灶, MCAO 4~6 h 死亡率达 100%。狒狒 MCAO 6h, 3 周后,仅部分动物(6/10)显示轻度梗死灶。与 SV-129 小鼠相比, C57Black/6 小鼠由于 Willis 环结构不完整,更易发生半球脑缺血性损害。分析实验结果时,应考虑到动物种类及品系的差异。

(二) 动物年龄与健康状态

动物年龄及健康状态对实验结果有重要影响。大鼠前脑和局灶脑缺血实验结果提示,

年龄相关性在脑形态学、神经生物化学以及行为方面各不相同；易卒中自发性高血压大鼠（SHRSP）脑梗死灶是 Fischer-344 鼠的 1.5~1.6 倍，缺血部位、形态特征和病理演变与正常大鼠差异较大，药物治疗反应也常有不同。

（三）动物性别影响

动物性别差异对实验结果影响很大。大鼠颈动脉光化学照射血栓性脑梗死表明，雌鼠损害部位炎症较重，而梗死范围较雄鼠小。性别相关性差异在神经生化、细胞因子产生以及影响卒中后组织损害和治疗干预的药物代谢方面均有表现，提示女性卒中研究需要适宜的雌性动物模型。

（四）脑血流

脑血流对脑缺血梗死灶的形成尤为重要，普遍认为，导致不可逆脑损伤的脑血流阈值为 $25\text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$ 。缺血时限直接影响着脑损害程度及再灌注效果。不同种动物对缺血耐受程度有所不同。时间和血流阈值尤为重要。大鼠血流降至 $15\text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$ 以下持续 2h，必然产生不可逆性脑细胞损伤。

（五）其他

血糖对脑缺血和缺血周围区影响较大，高血糖可增加梗死面积 1.4 倍，所以除专门研究血糖对局灶脑缺血的作用机制外，其他实验有必要监测和控制血糖。血压对动物卒中模型有一定影响，SHRSP 大鼠 MCAO 后脑血流下降明显，缺血改变出现早，梗死体积大。除用于低血压诱发脑梗死和脑血管自动调节功能研究外，其他实验应该常规监测动物平均动脉压，使实验条件一致。血氧、血液酸碱度对卒中病变区脑细胞代谢有很大干扰作用，因此，卒中试验应监测血气。体温及脑温波动对缺血脑细胞影响很大，低温可以显著减轻脑梗死程度。实验中应增加体温监测指标，有条件时直接测试脑温。

二、实验准备

卒中动物模型具有科学性和实用性，应根据实验目的选择不同的制作方法。实验中应注意调控有关指标，避免产生错误的实验结论。

动物麻醉后气管插管，机械通气，温度监测保持体温在 $37\text{C} \pm 0.5\text{C}$ ，安置心前电极监测心电图（ECG），股动脉插管监测血压，静脉插管连接输液器，定时抽取动脉血样测量 PO_2 、 PCO_2 和 pH 及血糖、血细胞压积。

根据实验需要放置头皮电极记录脑电图（EEG），或放置脑表面电极记录体感诱发电位（SEP）；放置脑室、硬膜下或脑池导管监测颅内压（ICP）；安置连接电视的显微镜，观察血管功能状况；应用氢气清除法或激光多普勒血流仪测定脑血流量（CBF）；应用近红外线光谱仪（NIRS）观察脑血氧代谢状态；应用正电子发射 CT（PET）观察缺血组织血流动力学和代谢状态，以及应用 CT 或 MRI 观察脑缺血区域的形态学改变。

第二节 缺血性卒中模型

由于缺血性脑血管病（ICVD）发病率有逐年增高趋势，研究脑缺血及缺血再灌注，探讨 ICVD 发病机制、开发药物、开拓治疗新途径已成为热门课题。近年来，国内外研究进展最快的是啮齿动物全脑及局灶性脑缺血模型。脑灌流动脉损伤、导致血管闭塞性的研

究亦有较大发展。

一、全脑缺血模型

近年来,多种动物被用于全脑缺血的实验研究,但以啮齿动物(主要是大鼠和沙土鼠)最普遍。啮齿动物全脑缺血模型的共同特点是:缺血暂时广泛地影响各个脑区,但病理改变发生在选择易损区。

(一) 大鼠全脑缺血模型

1. 2条血管关闭加低血压全脑缺血模型

Ekloef等首先提出这种模型,即关闭大鼠双侧颈总动脉(CCA),同时降低血压。制造低血压有两种方法:①通过尾动脉放血降低血压;②使用降压药物三甲噻方或酚妥拉明把血压降到50 mmHg (7.5 mmHg=1 kPa)。这种模型引起了广泛重视,有人认为它可以和4条血管关闭模型相媲美。其优点是:①用一次性手术即可完成;②能制造严重的全脑缺血;③能人为控制动物呼吸。

2. 3条血管关闭全脑缺血模型

Ameyama等首先报告3条血管关闭模型。先分离两侧CCA备用,铗去枕骨腹侧面部分颅骨,暴露延髓腹侧面,直视下用5-0丝线结扎基底动脉,然后用动脉夹夹闭两侧CCA,形成3条动脉阻断全脑缺血模型。一定时间后,去除双侧CCA的夹闭,血流再通,形成再灌注。

3. 4条血管关闭全脑缺血模型(4-VO)

1979年,Pulsinelli制造了在清醒状态下大鼠全脑缺血模型。方法为:①麻醉动物颈正中切口,暴露双侧CCA,把无损伤动脉夹安放在每一侧CCA周围,缝合一针;②同时在颈后第1、2颈椎之上切口,暴露第一颈椎两侧翼小孔,用直径为0.5 mm的电灼针插入双侧的翼小孔中烧灼双侧椎动脉,造成永久性关闭;③24 h后拆开清醒后鼠颈正中切口,扣紧双侧CCA上血管夹,造成4条血管关闭。后人对Pulsinelli的4-VO进行了验证。Todd认为该方法具有高度的可复制性,并指出操作细节很重要,如果组织分离不完全,不能看清楚血管,则烧灼椎动脉失败率很高。Todd采用了钻透第一颈椎翼小孔的方法,直视下直接烧灼椎动脉。用这种方法成功率几乎达到100%。在众多的全脑缺血模型中,Pulsinelli的4-VO方法倍受推崇,它适合于脑缺血的急性和慢性实验研究,现仍被广泛应用。

4. 人工增加颅内压脑缺血模型

Ljunggren首先报告这个模型。方法是向小脑延髓池注入人工脑脊液,使颅内压升高到超过动脉压20~70 mmHg,引起全脑缺血,同时输入神经节阻断剂三甲噻方,预防反射性高血压。Yoshida按照脑组织受挤压缺血的原理,用不同方式制作了完全性全脑缺血和不完全性全脑缺血模型。该模型用于小猪观察脑小动脉药物扩张反应亦见报道。

5. Levine低氧性缺血模型

Levine结扎Wistar大鼠一侧CCA,次日将大鼠放入逐渐降低的低氧环境中,历时45 min,结果引起脑白质灰质和海马损伤。Levine模型被用于未发育成熟大鼠,造成低氧性缺血,研究神经递质、组织氧化-还原状态以及蛋白质合成。

6. 其他全脑缺血模型

(1) 颈部压迫全脑缺血 在麻醉的鼠颈部套上压脉器, 充气加压使 CBF 减少到对照组的 1%, 同时输血、输液将体动脉压调整到 60 mmHg。这种模型偶尔使用, 并没有得到公认。

(2) 断头缺血 断头立即引起全脑不可逆缺血。按实验要求把离断的头在 37℃ 放不同时间, 然后冰冻或制备匀浆作生化分析。这种模型广泛用于代谢研究。

(二) 沙土鼠全脑缺血模型

1966 年 Levine 等发现蒙古沙土鼠的 Willis 环缺乏联系, 并用关闭双侧 CCA 的方法制作了脑缺血模型。因为该模型所造成的脑缺血确切可靠, 且制作过程简便, 被广泛采用。方法为: 将动物仰卧、固定, 于正中垂直线切开颈部皮肤, 小心剥离双侧 CCA, 并以 4-0 丝线分离、结扎, 制作持久脑缺血模型, 或以无创微血管夹夹闭动脉, 制成缺血再灌注模型。

二、局灶性脑缺血模型

随着技术的发展, 各种局灶性脑缺血模型纷纷建立, 尤以颈内动脉系统, 特别是大脑中动脉 (MCA) 分布区域的实验研究取得进展较大, 椎基底动脉系统及脑干的缺血研究也取得进步。

(一) 大脑中动脉闭塞 (MCAO) 模型

MCA 是人类卒中的多发部位。MCAO 模型被普遍认为是局灶性脑缺血的标准动物模型。

1. 开颅法 (大鼠)

选择颞下部开颅, 分离并电凝横过嗅束外缘内或内缘外的 MCA, 或用丝线结扎 MCA, 造成脑梗死。这是目前公认的标准 MCAO 模型。Kader 改进了电凝方法, 闭塞 MCA 所有可见分支, 梗死效果更可靠, 是应用十分广泛的经典局灶性脑缺血模型。严格地说, 该模型模拟了人类永久性栓塞性卒中。主要缺点: 需要开颅, 创伤大, 易感染, 影响缺血后功能代谢的研究; 阻断 MCA 需要一定外科技巧, 闭塞血管后无法观察再灌注损伤效应。

2. 光化学法

Watson 等首先建立了光化学诱导脑皮质梗死动物模型。立体定向仪固定大鼠头部, 暴露颅骨, 尾静脉注射光敏材料荧光素、荧光素钠、四碘荧光素二钠或四碘四氯荧光素二钠, 然后用特定冷光源 (卤素灯或氙气灯) 照射局部头颅, 光线透过头皮切口处的颅骨与血管内染料接触, 激发光化学反应, 产生单线态氧, 引起皮质内血管内皮细胞损伤、血小板聚集, 使照射区内血栓形成, 皮质缺血坏死。一般认为, 缺血只波及背外侧纹状体, 而海马、丘脑和其他底节区等皮质下结构不受累。优点: ①独特之处是皮质梗死部位可以随需选择, 并不局限于 MCA 区; ②皮质损害大小一致, 制作简单, 重复性好, 通过控制照射时间、强度、范围和光敏染料用量, 能制作成不同大小和深度的梗死模型, 为皮质功能定位研究提供了条件; ③不需要开颅, 避免了手术对脑和血管的机械损伤; ④动物存活时间长, 可用于慢性脑缺血的研究; ⑤该模型与人类脑血栓形成过程机制相同, 适于研究抗血小板药物、抗血栓药和内皮细胞保护剂的疗效。主要缺点: ①由于是终末动脉永久性闭塞, 妨碍扩血管药物的疗效观察, 所以仍不能代替开颅法; ②微血管损害

和血脑屏障开放早,与人类常见的缺血性卒中存在差异;③无法制作再灌注损伤模型。

3. 栓塞法

把无菌干燥的血凝块研碎过筛或用标准¹²⁵I-纤维蛋白标记的动物血浆血凝块混合液置于导管中孵育后切断,制成栓子沉悬液。结扎CCA小分支,导管经颈外动脉(ECA)插入颈内动脉(ICA)开口处,注入栓子后结扎ECA,并开放CCA将栓子冲入ICA后进入MCA。虽然少数出现大脑前动脉(ACA)区组织缺血损害,但以MCA区组织损伤为主,故仍是可以选用MCAO模型。有人选用炭素颗粒、塑料颗粒、花生四烯酸等作为栓塞剂制成梗死模型,但因与人类卒中差异大,形态观察结果有争议,应用受到限制。优点:①与临床栓塞性脑卒中病理过程最为贴切;②不需要开颅,制作简单,缺血效果可靠;③适于纤维蛋白原激活系统血栓效应的研究和溶栓治疗的观察,尤其是人血凝块栓塞更具有实用价值。主要缺点:①由于栓子的随机性,无法预测栓塞的部位和大小;②侧支循环的影响使组织缺血程度不一,不利于神经症状观察和组织定量分析。

4. 血栓法

经管腔内插管至大鼠ICA颅内段,注入凝血酶30~80 U,可造成MCA起始处富纤维蛋白性血栓性局灶脑缺血模型。注入凝血酶30 U后,同侧顶叶皮质局部脑血流量(rCBF)较注射前降低34%~58%;24 h后半球梗死达34.0%±14.5%,168 h为29.7%±13.9%。注入凝血酶80 U,24 h及168 h,半球梗死分别为31.29%±12.9%及34.7%±16.4%。致血栓2 h后注入rt-PA(10 mg/kg),CBF迅速恢复至缺血前值。该血栓缺血模型重复性及可控性较好,类似于人类卒中。

(二) 脑干缺血模型

由于脑干的血供复杂,侧支循环丰富,难以造成可靠、简便并与人类病变相似的动物模型,而且这一模型的维持也比较困难。以下就具代表性的工作做简要介绍。

1. 脑干缺血模型动物的选择

脑干缺血对机体的影响较大,要建立确实可靠的脑干缺血的动物模型比较困难。动物选择既要考虑脑干血供特点、动物大小、对手术的耐受性,也要考虑手术实施的难易和方法。用作脑干缺血研究的动物有多种,包括沙土鼠、大鼠、兔、猫、狗、猴和狒狒。沙土鼠椎基底动脉系统与颈内动脉系统之间先天缺乏有效的吻合支,因此单纯阻断基底动脉便可造成脑干、丘脑一部及整个小脑缺血,且缺血可靠。猫、狗的脑体积相对较大,对手术耐受性较好,但其颅底血供复杂,椎基底动脉和颈内动脉系统之间侧支循环丰富,单纯阻断1条动脉难以造成缺血。大鼠解剖生理更接近人类,但手术方法复杂、困难。猴、狒狒是最理想的动物选择,但费用太高。

2. 建立脑干缺血模型的方法

(1) 开颅手术造成脑干缺血模型的方法 手术途径大致有:①经颞叶下入路:颞部颅底开骨窗,切开硬膜,掀起颞叶,进入脚间池,显露两侧后交通动脉和基底动脉末端及大脑后动脉。电凝切断从这些动脉向脑干发出的穿通支可造成确定的脑干缺血,缺血范围和部位也可作适当选择。②经颈前枕大孔、斜坡入路:颈前切口,显露枕骨大孔下缘及环椎,在此开骨窗,显露两侧椎动脉与基底动脉,可以阻断任一椎动脉或在基底动脉分成大脑后动脉前电凝或用动脉夹夹闭基底动脉,或电凝从基底动脉向脑干发出的穿通支,可造成暂时或永久性脑干损伤,或暴露椎动脉、基底动脉后直接注入栓塞剂或线

团造成椎基底动脉系统血流阻断。③经颞下和经颈前斜坡联合入路：为造成彻底的脑干缺血，阻断椎基底动脉系统对脑干的血供，需要上下联合入路分别阻断 ICA 和椎基底动脉的血供。

(2) 基底动脉栓塞方法 经动脉插管选择性栓塞椎基底动脉系统，造成脑干缺血，避免了开颅手术方法的多种缺点（如高侵袭性、脑脊液漏和对脑干可能的机械性损伤），但选择栓塞材料大小应比较严格，否则会造成梗死部位的多变。

(3) 光化学法 应用光化学法，造成椎基底动脉及其分支闭塞，适用于观察抗血小板、抗血栓药物的疗效。

3. 脑干侵袭的临床表现

根据脑干缺血的严重程度和范围，临床表现可有不同，但多有以下几种表现：

- (1) 意识障碍：昏迷、半昏迷、嗜睡。
- (2) 窒息、呼吸不规则、潮式呼吸、呼吸暂停。
- (3) 血压一般无明显异常。
- (4) 持续性运动障碍，四肢瘫痪，与大脑脚梗死范围有关，轻者表现为卧位、四肢乱动，随着意识好转试图站立，吞咽困难，过多流涎。
- (5) 心率过慢、心律失常。
- (6) 瞳孔缩小如针尖样，眼球震颤。
- (7) 呃逆、抽搐。

(三) 颈动脉血栓模型

该模型制作简便，类似于人类血栓栓塞性卒中，重复性好，便于观察，适用于溶栓治疗、溶栓后治疗及药物作用观察和筛选。

1. CCA 加压夹闭法

Nishimura 等首先介绍了这一方法。取沙土鼠作颈正中切口，暴露并分离 CCA，以 400 g 力将 CCA 夹于一副未完全切断的聚乙烯管（外径 0.97 mm，长 4 mm）之间持续 2 min。该方法通过加压夹闭机械性损伤 CCA 局部内皮，对中膜损伤作用小，血栓出现快，减压后 5 min 内加压处有白色血栓形成，重复性达 70%~90%。

2. 负电流电解损伤法

应用机械收缩器使狗 CCA 动脉血流减少约 50% 而不改变平均血流量时，将不绝缘负电极在 25 号皮下针引导下穿入血管，保证与内膜良好接触，并使负电极与一个双道方波产生器的正极相连接，电流维持 300 μ A，负电流应用最长 3 h 或受试血管保持血流速度为零，持续 30 min。该方法也可以用于大鼠等小型动物。

3. 光化学法

猴、大鼠等光化学性颈动脉血栓模型均有应用。应用血卟啉衍生物作光敏染料，制作大鼠光化学性栓子性脑梗死模型，不产生低血压或血液加热，脑小梗死灶周围伴有明显的炎症反应及小胶质细胞反应，适用于卒中炎症反应研究。

第三节 缺血再灌注模型

为了深化缺血性脑血管病的研究，应用缺血再灌注模拟人类缺血性脑血管病，并对

之进行系列研究,成为当代神经科学领域重大课题之一。缺血再灌注研究是缺血性卒中的重要组成部分,与持久性缺血性卒中有密切的联系,许多动物缺血再灌注模型是对原持久性缺血性卒中模型方法的利用和发展。

一、全脑缺血再灌注模型

(一) 啮齿类

1. 沙土鼠

模型建立方法同缺血性卒中,分离双侧 CCA 后,以微型动脉瘤夹夹闭造成全脑缺血。5~35 min 后移除动脉夹,使血流再通。rCBF 经过缺血后高灌注及相继发生的低灌注,150 min 后,恢复接近缺血前水平。

2. 大鼠

3 条血管关闭全脑缺血再灌注见本章第一节。其成功率高、稳定、无需进一步筛选,适合于急性期和慢性期缺血。4 条血管关闭脑缺血再灌注模型(4-VO)见本章第一节。应用 Pulsinelli 法,分离双侧 CCA、安置动脉夹于双侧椎动脉 24 h 后,再打开切口,扣紧双侧 CCA,造成 4 条血管关闭。30 min 后,移除动脉夹,使血流再通。该模型:①病理改变接近人脑急性缺血性变化;②大脑缺血严重,由于脊前动脉供血脑干,活动尚能维持,有利于缺血再灌注连续观察;③重复性和成功率高;④检验缺血是否成功指标明确:即脑电消失和翻正反射消失;⑤可控制缺血时间的长短,制成轻重不等的缺血模型。

(二) 人工增加颅内压全脑缺血再灌注

常用于观察缺血再灌注血脑屏障反应。

二、局灶性脑缺血再灌注模型

这类模型主要用于 MCAO/R 的观察。早年的可恢复脑血流的脑缺血模型,都是开颅制成,多需打开硬脑膜,直接机械地处理 MCA,这样就不可避免地对脑组织造成损伤,还可能引起颅内感染,并有脑脊液外流而引起颅内压改变。1986 年,Koizumi 首创了一种不用开颅可以恢复脑血流的大鼠局灶性脑缺血模型。此种方法在兔、狗等动物体上的研究也得到了发展,丰富和推动了缺血性脑卒中的研究。

(一) 开颅法

1. 大鼠

经鼻旁颞下部入路,暴露前颞窗和卵圆孔,用牙钻将圆孔扩至 3.5 mm×3.0 mm,直视下轻柔分离 MCA,使之游离,用微型夹夹闭或通过穿线抬起 MCA,造成短暂脑缺血,然后使血流再通,制作再灌注模型。

2. 狒狒

两种方法常被应用:①经眶夹闭法:经眶开颅,暴露 MCA;打开硬脑膜进入蛛网膜下腔,分别在 MCA 主干近端及眶额支各放置一个微血管夹。此模型可制作持久性 MCAO 或 MCAO/R 模型。手术 8 h 后,手术野良好止血后,行眼眶再造术,封闭切口。②MCA 气囊压迫法:经眶入路将可充胀硅胶小气囊移植入颅内,包绕 MCA,连接管和微泵做皮下隧道安置于头顶附近头皮下,气囊移植 7 d 后,挤压微泵,微泵内注入 50~100 μ l 胆影葡胺充胀气囊,造成 MCAO 达 2 h 或 3 h 后,放出造影剂使气囊去充胀,形