

新型可分级弥漫性轴索损伤动物模型的建立与评价

代俊喜^{1*}, 张锦程^{2*}, 杨标¹, 楚胜华¹, 马延斌¹

摘要 目的:研制一种联合直线加速及旋转加速损伤的弥漫性轴索损伤(DAI)的致伤装置,通过设置不同的机械参数复制出不同损伤级别的DAI。**方法:**36只小鼠随机分为对照组(6只)及损伤组(30只),其中损伤组分为轻度、中度、重度三组,每组各10只。采用自行设计的重物打击联合旋转加减速致伤的装置,三组分别使用不同的致伤参数(即打击棒质量、高度及旋转角度分别为:轻度亚组 50 g×60 cm/22.5°、中度亚组 100 g×60 cm/45°、重度亚组 150 g×60 cm/90°),并于伤后24 h处死,行淀粉样前体蛋白(APP)及神经微丝(NF-200)免疫组化染色,以观测神经轴索的损伤特征,同时观察各组小鼠伤后行为学改变。**结果:**损伤组的神经反射恢复时间均比对照组延长,且重度亚组耗时最长,中度亚组次之,轻度亚组最短。伤后24 h各组小鼠死亡率依次为:对照组0%,轻度亚组0%,中度亚组10%,重度亚组30%。APP和NF-200免疫组化染色呈不同程度阳性结果;重度亚组阳性结果最明显,有大量的神经组织肿胀和轴索损伤阳性染色特征等;轻度亚组仅有少量点状脑出血,各轴索损伤阳性结果较少出现;中度亚组可发现上述DAI形态学特征但没有重度亚组明显。**结论:**本实验成功建立一种联合直线加速及旋转加速损伤的DAI机械装置,通过设置不同的机械参数可复制出不同损伤级别的DAI小鼠;该装置操作简单、重复性强、稳定性好。

关键词 弥漫性轴索损伤;动物模型;淀粉样前体蛋白;神经微丝

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.05.001

代俊喜, 张锦程, 杨标, 等. 新型可分级弥漫性轴索损伤动物模型的建立与评价[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(5): 217-220, 224.

Establishment and Evaluation of A New Animal Model of Graded Diffuse Axonal Injury DAI Jun-xi^{1*}, ZHANG Jin-cheng^{2*}, YANG Biao¹, CHU Sheng-hua¹, MA Yan-bin¹. 1. Department of Neurosurgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai JiaoTong University School Of Medicine, Shanghai 201900, China; 2. Intensive Care Unit, Affiliated Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China
*DAI Jun-xi and ZHANG Jin-cheng contributed equally to this paper.

Abstract Objective: A new experimental device for diffuse axonal injury (DAI) was designed and manufactured in which the basic mechanism was the combination of angular and linear acceleration. The device was able to replicate graded DAI of different severity by regulating the mechanical parameters. **Methods:** Thirty-six mice were randomly divided into the control group (n=6) and injury group (n=30); the injury group was further divided into the mild, moderate, and severe subgroups with 10 mice in each. The mice in the three injury subgroups were subjected to coronal rotation after weight-drop impact injury using a newly manufactured device; the mechanical parameters (impact baton's mass and rotation angle) of the mild, moderate, and severe DAI subgroups were 50g×60cm/22.5°, 100g×60cm/45°, and 150g×60cm/90°, respectively. The mice were sacrificed 24 hours post-injury, and immunohistochemical visualization of amyloid precursor protein (APP) and neurofilament (NF-200) was performed to assess characteristics of axonal damage. Behavioral changes of the injured mice were also evaluated. **Results:** All mice in the injury group showed longer latency for reflex recovery than mice in the control group, with the severe, moderate, and mild DAI subgroups respectively showing the longest, second longest, and shortest latency. The post-injury mortality rates of mice in the control group and the mild, moderate, and severe DAI subgroups were 0%, 0%, 10%, and 30%, respectively. Immunohistochemical visualization of APP and NF-200 showed varying degrees of positive staining; the severe DAI subgroup showed the strongest positive signal characterized by large amounts of nerve tissue swelling and axonal damage. The moderate DAI subgroup also displayed the above morphological characteristics but not with the same intensity as the severe DAI subgroup. Immunohistochemical staining of APP and NF-200 in the mild DAI subgroup showed only minimal, localized intracranial bleeding with relatively few positive signals. **Conclusion:** A novel device that combines linear and rotational acceleration injury mechanisms for establishing the DAI experimental model has been successfully created. Different degrees of injury can be induced by varying mechanical parameters to establish graded DAI in mice. This device demonstrates good usability, repeatability, and reliability.

Key words traumatic brain injury; diffuse axonal injury; animal model; amyloid precursor protein; neurofilament

作者单位

1. 上海交通大学医学院附属第九人民医院神经外科
上海 201900

2. 复旦大学附属中山医院重症医学科
上海 200032

*为共同第一作者

基金项目

上海交通大学“医工(理)交叉研究基金(No. YG2015MS 25);

上海交通大学医学院附属第三人民医院基金项目(No. syz2015-015)

收稿日期

2018-03-22

通讯作者

马延斌

mybxj1026@aliyun.com

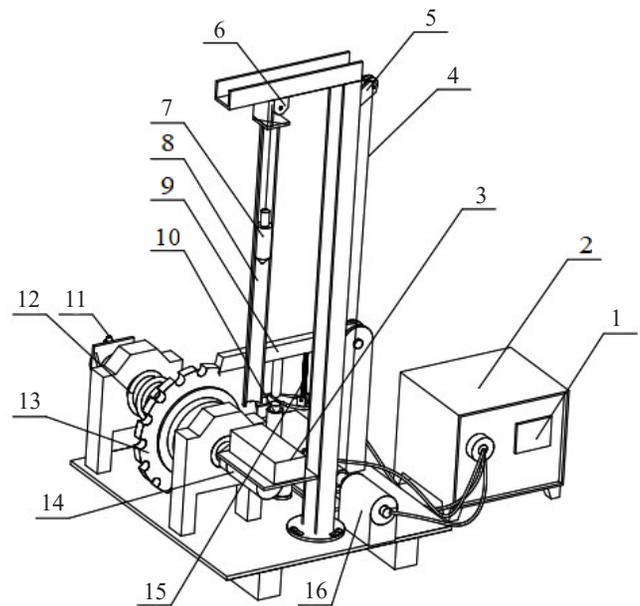
弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI)是指头部在特殊外力作用下引起的、弥漫分布于脑白质,以轴索损伤为主要改变的一种脑损伤,在不同损伤程度的脑外伤患者中均可存在,但相关机制仍不清楚^[1,2]。为深入探究轴索损伤导致的组织病理学变化及力学损伤机制,国内外学者建立了多种动物模型,如打击负荷损伤模型、瞬间旋转损伤模型、液压冲击损伤模型、控制性皮质损伤模型、神经牵拉损伤等模型。这些模型的损伤原理均为单一力学作用机制:或为直线加速损伤,或为旋转加速损伤^[3-5]。然而,越来越多的学者认为DAI患者在创伤过程中上述两种损伤同时存在,因此上述模型在设计上存在缺陷,不能准确模拟患者真实损伤的力学机制^[6]。另外,以往大多数模型的力学参数为单一参数,仅能复制出损伤级别固定的DAI,这就限制更加全面地研究不同严重程度程度的脑损伤机制。本研究自主设计研发制造一新型机械装置,该装置不仅联合直线加速和旋转加速两种损伤,而且通过调节相关参数可同时产生轻、中、重三种严重程度度的DAI。在新建立小鼠模型基础上,通过伤后动物行为和病理学特征,证实该模型的可靠性和稳定性。

1 材料与方法

1.1 DAI装置的组成与操作

1.1.1 模型构成 整套装置分为两大部分即机械动力装置和自动化操作装置;其中机械动力部分由重物直线打击和角加速度旋转两部分构成,见图1。①直线加速损伤部分:由有机玻璃管(外圈直径为12 mm/内圈10 mm,高度为100 cm)、铁环架、定滑轮、动物打击平台、刚性连接绳、海绵垫(厚度为7 cm,长10 cm、宽10 cm)、三种质量的打击铁棒(50 g/100 g/150 g)、电动推杆B等组成。刚性连接绳附着于电动推杆B,通过控制电动推杆可释放连接绳,使打击棒开始自由下落并打击到小鼠头部,不同质量的打击棒可产生不同大小的冲击力。②旋转损伤部分:由驱动钢丝弹簧(直径8 mm,9箍)、阻挡棘手杆、电动推杆A、旋转转盘、轴承等组成;阻挡棘手杆的作用是阻挡转盘旋转,棘手杆可由电动推杆A控制。开始旋转前先将转盘转动到某个角度并由棘手卡住,此时被旋转过的转盘带动弹簧旋转,弹簧产生旋转扭力;启动电动推杆A后,电动推杆将棘手杆从转盘顶出,转盘开始旋转并带动动物打击平台旋转。另外,旋转角度可控制为旋转22.5°、45°、90°等,旋转的角度越大产生的角速度越大,造成的剪

切力越大,动物脑损伤越严重。③自动化操作箱:由西门子元件(信号采集端块、CPU、信号输出端块、文本处理端块等)、触摸显示操作屏,旋转编码器,电控箱箱体等组成。信号输出端块通过信号输出来控制两电动推杆,从而调控机械部分的启动和停止,同时信号采集端块采集由旋转编码器发出的信号,再由文本处理端块计算分析,最后可在显示屏幕上即时显示每次旋转过程产生的相关旋转力学数据(旋转总时间,旋转角度、角速度、角加速度等)。



注:1.触摸显示屏,2.自动化电控箱,3.海绵垫,4.刚性连接绳,5.定滑轮,6.定滑轮,7.小鼠打击棒,8.有机玻璃管,9.阻挡棘手杆,10.电动推杆A,11.旋转编码器,12.驱动钢丝弹簧,13.旋转转盘,14.动物打击平台,15.安全弹簧圈,16.电动推杆B

图1 可分级脑损伤模型装置

1.1.2 模型操作过程 小鼠麻醉(3%戊巴比妥钠注射液,0.2 mL/100 g,60 g/L)角膜反射消失后,头皮切开暴露,将钢垫(直径为8 mm,厚度为1 mm)黏附于小鼠头颅前囟处,再将小鼠放置于动物打击平台,头颅置于有机玻璃管管孔正下方后,用弹性绳固定小鼠身体,保证小鼠头部与其它部位同时旋转。拉动刚性连接绳将打击棒升高至60 cm处,再将转盘旋转至预定角度,然后再点击显示屏“开始”按钮,机械部分启动。首先控制刚性连接绳释放的电动推杆B启动,连接绳释放,打击棒自由下落,当打击棒打击到小鼠头部时,旋转部分的电动推杆A启动,电动推杆A将棘手杆从旋转转盘卡槽中顶出,转盘开始旋转至停止。全过程结束后,显示屏会即时显示本次的力学数据。

1.2 不同损伤级别DAI小鼠模型建立与检测

1.2.1 材料 雄性C57小鼠36只(4~5周龄,体质量

35 ~ 50 g),购自上海斯莱克生物有限公司,生产许可号: SCXK(沪)2012-0002;兔抗鼠淀粉蛋白前体(amyloid precursor protein, APP)购自美国Invitrogen公司;生物素华驴抗兔IgG购自美国Jackson公司;兔抗鼠神经微丝蛋白(NF-200)购自美国Novus公司;FITC标记的羊抗兔二抗购自美国Jackson公司;其它试剂均为国产分析纯试剂。

1.2.2 小鼠DAI模型构建分组 36只小鼠随机分为对照组(6只)及损伤组(30只),其中损伤组分为轻度、中度、重度3亚组,每亚组各10只。3亚组使用的力学参数(打击棒质量及旋转角度)如下:轻度亚组(50 g/22.5°)、中度亚组(100 g/45°)、重度亚组(150 g/90°)。对照组除未受打击棒打击及旋转处理外,其它操作同损伤组。

1.2.3 记录动物神经反射特征改变情况 观察小鼠伤后角膜反射及翻正反射恢复时间。各类神经生理反射恢复时间从小鼠麻醉角膜反射消失后开始计时,并将角膜反射恢复时间作为小鼠伤后昏迷时间。观察频率翻正反射为1 min,其他反射为15 s。

1.2.4 组织处理 小鼠在脑损伤24 h后行腹腔麻醉开胸,灌注针穿刺小鼠左心室,剪开右心耳,生理盐水灌注,速度先快后慢,待小鼠肝脏变白后再用4%多聚甲醛灌注固定,开颅取脑组织,冷藏固定48 h后,常规脱水、石蜡包埋,大脑沿冠状面作4个切面,脑干、小脑沿矢状位作2个切面取材,厚度约4 μm,组织切片分别行淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、神经丝蛋白-200(Neurofilament protein 200, NF-200)免疫组织化学染色。

1.3 统计学处理

采用SPSS 10.0统计软件进行统计分析,结果以(均数±标准差)表示,2组间比较采用t检验,多组比较采用单因素方差分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 力学参数

小鼠整个致伤过程包括直线加速损伤和旋转加速损伤。直线加速由三组不同质量的钢棒(50 g/100 g/150 g)于60 cm高处坠落造成,而转盘旋转过程主要经历两个过程:第一部分为棘手杆从转盘卡槽处顶出后,在弹簧扭力的驱动下转盘瞬间释放形成的瞬间加速度过程,角速度逐渐增大至峰值;第二部分为转盘旋转到初始位置时立刻停止形成的瞬间减速度过程,角速度由峰值逐渐减小至零。轻中重3亚组的旋转角度不

同,弹簧驱动不同,因此产生的力学参数不同,见表1。

表1 损伤组三亚组的旋转参数($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	峰值角速度/(rad/s)	峰值角加速度/(rad/s ²)
轻度亚组	10	14.25±0.71	6 108.66±95.96
中度亚组	10	27.64±1.31	9 890.20±90.28
重度亚组	10	43.05±1.42	14 544.41±90.28

组别	峰值角减速度/(rad/s ²)	总时间/s
轻度亚组	7 272.21±71.53	0.16±0.01
中度亚组	11 053.75±142.06	0.22±0.01
重度亚组	17 162.40±131.84	0.30±0.002

2.2 小鼠伤后行为学结果

中、重度亚组小鼠伤后均出现不同程度的呼吸暂停,后呼吸由深大变呼吸浅快,15 ~ 30 min后呼吸渐平稳,重度亚组有2只小鼠出现大小便失禁、强烈肢体抽搐后呼吸心跳停止;轻度亚组小鼠伤后也出现短暂的呼吸暂停及上述呼吸变化波动,但10 min左右后呼吸恢复平稳,且未见四肢僵硬抽搐。3亚组小鼠苏醒后均出现主动躯体活动减少、行走迟缓不稳,同时觅食活动减少。中、重度亚组该行为抑制可在8 h内恢复正常,但轻度亚组上述行为仅在3 h内可恢复正常。对照组小鼠未见上述行为学改变。

2.3 小鼠神经反射恢复时间

轻中重3亚组24 h死亡率分别为0%、10%、30%。3亚组小鼠昏迷时间及神经反射恢复时间均比对照组延长,且损伤越严重,角膜反射、翻正反射恢复时间越长,重度损伤亚组的角膜反射、翻正反射恢复时间与中度亚组、轻度亚组及对照组比较均有显著性差异(P<0.01);中度亚组的各神经反射恢复时间与轻度亚组及对照组比较差异均有统计学意义(P<0.05);轻度亚组的角膜反射与翻正反射恢复时间与对照组比较差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

表2 小鼠伤后神经反射恢复时间比较(min, $\bar{x}\pm s$)

组别	只数	角膜反射	翻正反射
对照组	6	25.5±4.3	58.2±2.0
损伤组			
轻度亚组	10	30.3±1.4 ^①	72.0±1.3 ^①
中度亚组	10	37.3±2.3 ^{①③}	89.5±5.6 ^{①③}
重度亚组	10	46.3±3.7 ^{②④⑤}	110.2±8.9 ^{②④⑤}

注:与对照组比较,①P<0.05,②P<0.01;与轻度亚组比较,③P<0.05,④P<0.01;与中度亚组比较,⑤P<0.01

2.4 病理学改变

2.4.1 肉眼改变 重度亚组可见严重的蛛网膜下腔出血及脑室脑池出血,范围广泛;中度亚组可见轻度的蛛

网膜下腔出血及脑室出血,但出血范围较局限;轻度亚组大部分均未见出血,仅有1只脑皮质出现极轻微局限的点状出血,未见脑室等其它部位出血;对照组未见明显改变。损伤组三亚组均无颅骨骨折。

2.4.2 APP 免疫组化结果 在脑干、胼胝体区重度亚组可见大量弥漫分布的呈类圆形、梭状的棕色颗粒物(阳性染色结果),同时可见轴索收缩球;中度亚组在脑干及胼胝体区亦可见部分棕色颗粒物及轴索球形成,但比重度亚组数量少范围小;轻度亚组和对照组未见阳性染色,见图1。

2.4.3 Nf-200 结果 损伤组3亚组在脑干、胼胝体区均可见神经轴索阳性结果,但结果差异明显。重度亚组染色结果呈强阳性:轴索明显粗大异形,易见大量轴索断裂及轴索球形成;中度亚组轴索呈弱阳性,尽管可见轴索断裂,但轴索异形的数量及粗大程度较轻;轻度亚组轴索仅可见少量的粗大轴索及个别轴索断裂;对照组未见阳性染色,见图1。

3 讨论

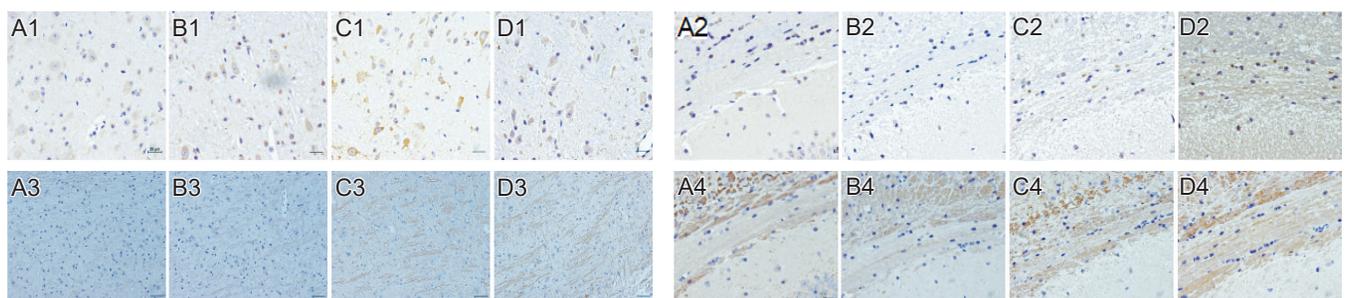
DAI是一种在外界剪切力作用下的因脑组织被动突然加、减速度而产生的一种弥漫性脑损伤,可见于不同严重程度的脑损伤患者^[1,2]。为研究DAI相关的病理生理学致病机制及探究相关潜在药物,DAI的动物模型已被建立并广泛使用。目前国内外常见的动物模型致伤原理多为单纯直线加速度损伤或单纯旋转加速度损伤,但越来越多的证据表明DAI是由直线加速度损伤和旋转角加速度损伤两部分共同联合导致^[3-5]。基于该联合致伤机制,笔者曾成功建立国内外首个能复合的联合损伤大鼠DAI模型装置,实验结果证实DAI是由旋转加速、直线加速两种损伤联合导致^[6]。然而,该动物模型的机械参数固定,仅能复制出重度DAI,不能复制出轻度及其它损伤级别的DAI。

本研究新建立的小鼠DAI模型通过对直线加速

度及旋转速度进行调节、控制,可以制作轻中重三种级别程度的动物模型。在不同的致伤参数下,轻中重3亚组小鼠伤后的神经反射恢复时间均延长,且损伤程度越高恢复时间越长,Dewitt等^[7]认为翻正反射可作为一种评估脑损伤严重程度的行为学指标。

另外APP及NF-200免疫组化结果显示损伤小鼠伤后在脑干区、海马区及胼胝体区均会出现阳性程度不等的轴索损伤病理学特征,损伤级别越高,免疫组化阳性结果越显著。APP是一种广泛存在于全身组织细胞上的单次跨膜蛋白,在神经系统中高度表达,参与调控突触的形成和修复、神经元顺向运输及铁离子的转运等。因其经蛋白酶裂解后产生具有毒性作用的 β -淀粉样蛋白而广受关注。Pierce等^[8]首次发现大鼠在液体冲击脑损伤后,伤后1 h APP表达开始升高,24 h升高至峰值后开始下降,在2周后仍有APP阳性表达结果。在轴索损伤中,APP表达增高是由于轴索损伤导致轴浆运输障碍而引起APP在损伤部位的聚集、含量增高而达到能被检测的水平。目前,APP常用于判断轴索损伤及评估损伤严重程度。神经微丝则是构成神经轴索骨架的重要成分,具有维持神经轴索形态等作用。正常状况下,NF-200只存在于轴索中,细胞体中含量极少,当轴索损伤时,神经元在创伤及多种诱导刺激因子作用下,NF-200开始大量积存于细胞体内。因此NF-200也是一种常见的轴索损伤标志物^[9,10]。本研究同时使用APP及NF-200两种轴索损伤标志物来评估脑损伤的严重性,实验结果可信度高。

本研究结果表明,基于该DAI模型装置,小鼠在三种不同级别的损伤参数下可成功复制出轻度、中度及重度DAI,且结果稳定可靠。另外,本装置致伤过程实现了全过程自动化操作:打击棒下落及转盘旋转的启动和停止均由自动化操作箱控制,操作简单安全;一次操作停止时,该次致伤过程产生的力学数据(角速度、角加速度等)即可在操作屏幕上显示,数据获取简捷高效。



注:A1~D1分别为脑干区对照组、轻度、中度、重度亚组APP染色;A2~D2分别为胼胝体区对照组、轻度、中度、重度组APP染色;A3~D3分别为脑干区对照组、轻度、中度、重度组Nf-200染色;A4~D4分别为胼胝体区对照组、轻度、中度、重度组Nf-200染色

图1 APP及Nf-200免疫组化染色结果(标尺为25 μ m)

压,对未控制的高血压、不稳定心绞痛等患者应慎重使用,但有研究表明PDE5Is副作用较弱,且易耐受,在与其他多种药物口服同时,在严格把握禁忌证的情况下都相对安全,并不增加患者心脑血管事件的风险^[15]。而对男性患者早泄的治疗,多是利用抗抑郁药物导致射精延迟这一副作用进行治疗,目前短效即时的5-羟色胺再摄取抑制剂达帕西汀是第一个用于早泄患者的口服药物,其他治疗方式还包含局部应用麻醉剂等^[16]。

卒中后性生活受损在卒中患者中常见,与卒中后多方面因素相关,不仅如此,目前有研究指出男性ED由于与血管内皮功能受损相关,ED的发生可能也是心脑血管疾病的前驱表现或预测指标^[17-19]。由此可见,脑卒中与性功能障碍关系复杂,相互影响,但性生活受损这一常见问题却常被忽视。而这些可能由一系列身体或心理原因造成,如患者对性生活的态度、担心存在阳痿、不能与配偶交流等,有不少患者担心卒中复发的影响,甚至将性生活视为卒中后的一项禁忌,而影响生活质量,尤其对中青年患者带来一系列问题,由此可见关注脑卒中后患者性生活质量,提供相应适当的临床指导及治疗对改善卒中后患者及配偶生活质量有重要意义。笔者也将纳入更多脑卒中患者,对患者性生活质量进行更全面的评估。

参考文献

- [1] Monga TN, Lawson JS, Inglis J. Sexual dysfunction in stroke patients [J]. Arch Phys Med Rehabil, 1986, 67: 19-22.
- [2] Kalliomaki JL, Markkanen TK, Mustonen VA. Sexual behavior after cerebral vascular accident. A study on patients below the age of 60 years [J]. Fertil Steril, 1961, 12: 156-158.

- [3] Coslett HB, Heilman KM. Male sexual function. Impairment after right hemisphere stroke [J]. Arch Neurol, 1986, 43: 1036-1039.
- [4] Calabro RS, Gervasi G, Bramanti P. Male sexual disorders following stroke: an overview [J]. Int J Neurosci, 2011, 121: 598-604.
- [5] Korpelainen JT, Nieminen P, Myllyla VV. Sexual Functioning Among Stroke Patients and Their Spouses [J]. Stroke, 1999, 30: 715-719.
- [6] Chung BH, Lee JY, Kim CI, et al. Sexuality and the management of BPH with alfuzosin (SAMBA) trial [J]. Int J Impot Res, 2009, 21: 68-73.
- [7] Kloner R. Erectile dysfunction and hypertension [J]. Int J Impot Res, 2007, 19: 296-302.
- [8] Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, et al. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders [J]. Lancet, 2007, 369: 597-611.
- [9] Pistoia F, Govoni S, Boselli C. Sex after stroke: a CNS only dysfunction? [J]. Pharmacol Res, 2006, 54: 11-18.
- [10] Bugnicourt JM, Hamy O, Canaple S, et al. Impaired sexual activity in young ischemic stroke patients: an observational study [J]. Eur J Neurol, 2014, 21: 140-146.
- [11] Rosenbaum T, Vadas D, Kalichman L. Sexual function in post-stroke patients: considerations for rehabilitation [J]. J Sexual Med, 2014, 11: 15-21.
- [12] Schmitz MA, Finkelstein M. Perspectives on poststroke sexual issues and rehabilitation needs [J]. Top Stroke Rehabil, 2010, 17: 204-213.
- [13] Rosen RC, Link CL, O'Leary MP, et al. Lower urinary tract symptoms and sexual health: the role of gender, lifestyle and medical comorbidities [J]. BJU Int, 2009, 103 Suppl 3: 42-47.
- [14] Shindel AW, Kishore S, Lue TF. Drugs designed to improve endothelial function: effects on erectile dysfunction [J]. Curr Pharm Des, 2008, 14: 3758-3767.
- [15] Baumhake M, Schlimmer N, Kratz M, et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function—a systematic analysis [J]. Int J Clinical Pract, 2011, 65: 289-298.
- [16] Cocco G. Erectile dysfunction after therapy with metoprolol: the Hawthorne effect [J]. Cardiology, 2009, 112: 174-177.
- [17] Ponzolzer A, Gutjahr G, Temml C, et al. Is erectile dysfunction a predictor of cardiovascular events or stroke? A prospective study using a validated questionnaire [J]. Int J Impot Res, 2010, 22: 25-29.
- [18] Chung SD, Chen YK, Lin HC. Increased risk of stroke among men with erectile dysfunction: a nationwide population-based study [J]. J Sexual Med, 2011, 8: 240-246.
- [19] Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58: 1378-1385.

(本文编辑:王晶)

(上接第220页)

该模型装置具有一定的先进性和前瞻性,既能达到联合损伤机制的目的,也能同时对两损伤部分的参数进行调控。这对研究DAI复杂病理生理变化有重要的意义,也能在药物动物实验中纵向比较药物在不同损伤级别DAI的疗效差异;同时该小鼠模型可为进一步开展DAI相关信号传导通路及转基因研究打下良好基础。

参考文献

- [1] Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Axonal Pathology in Traumatic Brain Injury [J]. Exp Neurol, 2013, 246: 35-43.
- [2] Rabinowitz AR, Smith DH. Traumatic Brain Injury and Rationale for a Neuropsychological Diagnosis of Diffuse Axonal Injury [J]. Genes Environment & Alzheimers Disease, 2016: 267-293.
- [3] Dai JX, Ma YB, Le NY, et al. Large Animal Models of Traumatic Brain Injury [J]. Int J Neurosci, 2018, 128: 243-254.
- [4] Lu H, Ma K, Jin L, et al. 17 β -estradiol rescues damages following traumatic brain injury from molecule to behavior in mice [J]. J Cell

- Physiol, 2017, 233: 1712-1722.
- [5] 王清涛, 史立信, 臧颖卓, 等. 急性酒精中毒合并弥漫性轴索损伤大鼠脑AQP4表达和磁共振弥散张量成像研究 [J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 388-391.
- [6] Wang HC, Duan ZX, Wu FF, et al. A new rat model for diffuse axonal injury using a combination of linear acceleration and angular acceleration [J]. J Neurotrauma, 2010, 27: 707-719.
- [7] Dewitt DS, Perez-Polo R, Hulsebosch CE, et al. Challenges in the development of rodent models of mild traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2013, 30: 688-701.
- [8] Pierce JE, Trojanowski JQ, Graham DI, et al. Immunohistochemical characterization of alterations in the distribution of amyloid precursor proteins and beta-amyloid peptide after experimental brain injury in the rat [J]. J Neurosci, 1996, 16: 1083-1090.
- [9] Li J, Li XY, Feng DF, et al. Biomarkers associated with diffuse traumatic axonal injury: exploring pathogenesis, early diagnosis, and prognosis [J]. J Trauma, 2010, 69: 1610-1618.
- [10] Lee JC, Park JH, Ahn JH, et al. Effects of chronic scopolamine treatment on cognitive impairment and neurofilament expression in the mouse hippocampus [J]. Mol Med Rep, 2018, 17: 1625-1632.

(本文编辑:王晶)