

• 综 述 •

认知损伤动物模型常见制备方法

韩利亚^{1,2}, 马学琴², 张妍², 张宏², 李洋^{1,2}, 秦路平^{2*}

1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350108

2. 第二军医大学药学院 生药教研室, 上海 200433

摘 要: 认知功能障碍直接影响人们的生活, 动物模型的研究为筛选具有改善认知功能的药物和防治认知损伤提供研究载体。综述近年来认知损伤动物模型的常见制备方法, 包括化学物质损伤、物理损伤、转基因鼠模型、老化鼠模型等。化学物质如东莨菪碱造成的获得性记忆障碍模型已成为筛选改善认知损伤药物的公认模型, 物理损伤模型为创伤性脑损伤的研究提供了重要的研究基础, 其中缺血缺氧性脑损伤模型是预防和研究脑血管疾病导致的认知损伤的关键。

关键词: 认知损伤; 记忆障碍; 动物模型; 胆碱能系统

中图分类号: R965.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2013)03-0218-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2013.03.016

Common methods for establishing the animal models with cognitive impairment

HAN Li-ya^{1,2}, MA Xue-qin², ZHANG Yan², ZHANG Hong², LI Yang^{1,2}, QIN Lu-ping²

1. College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China

2. Department of Pharmacognosy, College of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: Cognitive dysfunction could directly impact the reflection of cerebral cortex and people's advanced normal life, while animal models provide a reference for screening drugs that could improve the cognitive functions, including attention, memory, learning, thinking, language expression, spatial visual function, and so on. This paper reviews the frequently-used models induced by different mechanisms including chemical substances, physical damage, transgenic mouse, senescence-accelerated mouse, and so on. Acquired memory disorders model induced by chemical substances such as scopolamine has become the generally accepted model for screening drugs that could improve the cognitive functions. Physical damage model provides an important basis for the study of traumatic brain injury, especially hypoxia-ischemia brain damage model, which plays a key role in preventing the cognitive impairment caused by cerebrovascular diseases.

Key words: cognitive impairment; memory barrier; animal model; cholinergic system

认知是大脑皮层复杂高级功能的反映, 涉及注意、记忆、学习、思维、语言表达、空间视觉功能等^[1]。多种因素可直接或间接造成机体认知功能损伤, 包括脑组织调节分子异常、脑组织蛋白异常聚集、慢性脑缺血性损伤、环境代谢毒素对脑的损伤、脑外伤以及脑老化等脑部损伤疾病, 慢性全身性疾病, 精神心理因素等^[2-7]。查阅大量文献发现, 目前所建立和使用的认知损伤动物模型多是参照动物在注意、记忆和学习能力等行为学方面的损伤, 且多以记忆功能损伤为主, 而对于认知损伤的病

因、病理机制的认识仍然很模糊。因此, 本文就建立可靠的认知损伤动物模型做一综述, 以期为进一步探讨认知损伤病因病机以及防治药物的研究与开发、现有的治疗认知功能障碍药物的药理、药效评价研究等工作提供理论指导和现实应用参考。

1 化学物质所致的认知损伤

1.1 东莨菪碱、兴奋性氨基酸导致的胆碱能神经系统损伤模型

中枢神经胆碱能系统活性与人的学习记忆和认知功能密切相关。胆碱能神经元存在于前脑基底部、

收稿日期: 2012-03-04

基金项目: 国家科技重大专项资助项目 (2012ZX09J12110-01C)

作者简介: 韩利亚 (1987—), 女, 硕士研究生, 主要从事生药活性物质基础及其品质评价研究。E-mail: suwen_good@126.com

*通信作者 秦路平 E-mail: qinsmmu@126.com

脑干、大脑皮层、纹状体等,并广泛分布于脑部,基底前脑胆碱能神经元、海马组织和皮层及其之间的通路是影响学习记忆的重要结构基础^[8]。任何一个环节阻断或损伤都将出现认知功能障碍。

乙酰胆碱(Ach)是研究最多的一种神经递质。东莨菪碱为乙酰胆碱毒蕈碱型受体阻断剂,是一种常用的诱导动物认知损伤的造模剂。脑室或腹腔注射一定剂量东莨菪碱(>0.03 mg/kg),可引起机体记忆获得障碍、短期记忆和工作记忆障碍^[9]。研究发现给小鼠单次ip东莨菪碱0.5 mg/kg,Y迷宫实验证实动物出现获得性记忆障碍和工作记忆损伤,被动回避实验及Morris水迷宫实验证实动物长期记忆及参考记忆也存在一定程度的损伤,动物大脑皮层和海马组织中的乙酰胆碱酯酶(AchE)和丙二醛(MDA)含量升高^[10-11]。

兴奋性氨基酸如鹅膏蕈氨酸(ibotenic acid, IBA)、海人酸(kainic acid, KA)、使君子酸(quisqualic acid, QA)和N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)等具有神经毒性,可导致机体胆碱能神经系统损伤,继而影响动物认知功能^[12]。将兴奋毒性IBA注入大鼠Meynert基底核,双侧各5 μg,可选择性地破坏该区域的神经元胞体,造成胆碱能神经元减少,皮质胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性降低^[13]。另有研究表明其兴奋性毒性可能与其引起细胞内Ca²⁺超载,NO生成过多有关^[8]。

1.2 地佐环平导致的认知损伤模型

长时程增强效应(long-term potentiation, LTP)被认为是学习和记忆的神经生物学基础,重复高频率地刺激NMDA受体可引起长时程增强效应。出生一周后的大鼠连续10 d给予NMDA型受体阻断剂地佐环平(MK-801),在100 d后测试时发现其学习和工作记忆能力均受到损伤^[8]。且MK-801对认知功能的损伤程度具有剂量相关性。另有研究者利用Morris水迷宫实验、T型迷宫实验、避暗实验、目标辨别实验均证实了MK-801可导致动物记忆获得障碍,且sc或ip剂量低于0.1 mg/kg时不会造成感觉运动损伤和中毒症状^[14]。

1.3 亚硝酸钠所致学习记忆巩固障碍模型

国内学者多采用亚硝酸钠建立小鼠学习记忆巩固障碍模型^[15-16]。对小鼠进行跳台训练或避暗实验训练后,给其sc 120 mg/kg亚硝酸钠,跳台实验和避暗实验结果均显示动物出现记忆巩固障碍。检测小鼠血清中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过

氧化物酶(GSH-Px)及MDA含量得出亚硝酸钠可能是通过引起全身各组织缺氧而造成脑部缺氧性记忆障碍。

1.4 乙醇导致的认知损伤模型

经训练小鼠于复测前30 min给予20%~40%乙醇0.1 mL/min,可造成其记忆再现缺失,该模型对中枢和一般运动功能无明显影响,且造模方式简单,易于重复,结果稳定^[17]。将动物长期置于乙醇环境中,即ig给药或直接置于乙醇蒸汽中,动物出现认知功能降低。将动物置于乙醇环境中暴露14 h后移出该环境10 h,连续此操作12~14 d,结果大鼠突触可塑性改变,学习和记忆功能明显下降^[18]。另外长期置于乙醇环境中可影响动物海马区正常功能,对谷氨酸神经系统和胆碱能神经系统造成影响。该方式产生的动物模型降低γ-氨基丁酸的抑制作用,促进谷氨酸兴奋作用,改变神经突触的可塑性,并导致海马细胞和皮层细胞的减少,同时降低神经营养成分,损伤工作和情景记忆^[19]。

1.5 β淀粉样蛋白所致的认知损伤模型

β淀粉样蛋白(Aβ)具有神经营养和神经毒性双重作用,在老年性痴呆的发病机制中起着关键作用。双侧或单侧海马以及Meynert核注射Aβ是一种常见的学习记忆的损伤模型。研究表明,脑内Aβ沉积可导致神经元减少,胶质细胞浸润,并且激活糖原合成酶激酶3β(GSK-3β),使tau蛋白过度磷酸化,进而导致机体学习记忆等能力下降^[2,20]。且Aβ对中枢胆碱能系统有明显抑制作用,致使机体产生氧化应激损伤和炎症反应^[21]。

1.6 金属离子导致的认知损伤模型

大脑内铝、铁等金属离子含量变化可反映大脑的老化和神经功能衰退程度^[22]。给Wister大鼠ig铝剂100 mg/kg,连续90 d,可导致其神经中毒,出现认知功能下降和氧化应激损伤,且热应激蛋白70(HSP70)发生改变^[23]。给Wistar大鼠ig柠檬酸铝320 mg/kg,共4次,其海马组织神经元大量丢失,胶质纤维酸性蛋白含量持续降低,星形胶质细胞损坏^[24]。大脑缺铁可使机体注意力、学习能力降低。缺铁主要影响纹状体多巴胺能-阿片类神经系统。动物口服一定量羧基铁可建立铁过量导致的神经变性紊乱模型^[25-26]。

1.7 利用其他化学物质建立的模型

甲基水银、多氯联苯均为常见的环境污染物,可造成机体认知功能下降。暴露于甲基水银可影响

机体皮层结构,其造成的损伤与一元胺以及 γ -氨基丁酸 (GABA) 转运通路有关^[3]。动物暴露于多氯联苯中会出现包括认知灵活性,工作记忆和抑制控制等执行能力方面的损伤^[27]。长期 ip *D*-半乳糖可导致动物出现记忆功能损伤兼见衰老症状,被国内公认为是衰老和脑老化动物模型的造模剂。脂多糖可导致大鼠学习记忆障碍及海马炎症反应,被用于筛选提高认知损伤的药物^[28-29]。

2 物理损伤模型

2.1 缺血缺氧导致的认知损伤模型

脑部缺血、缺氧是多种疾病产生的诱导因素。且脑部缺氧与缺血一般是同时发生的。学习记忆障碍是脑缺血后常见的并发症。将动物置于间歇低氧舱中,每日间歇缺氧 7 h, 8 周后利用 Morris 水迷宫检测发现,实验组动物空间学习和定位记忆能力均受到严重损害,同时电镜结果显示海马 CA1 区神经元和突触超微结构发生改变^[4]。脑缺血可造成脑部萎缩、皮质变薄、神经元细胞减少,并影响 LTP,以及海马等相关区域 Ach, 5-羟色胺 (5-HT) 和谷氨酸的含量变化^[30]。

双侧颈动脉结扎是一种常用的建立动物因脑缺血导致认知损伤的标准方法。有研究者改进此方法,采用先结扎右侧动脉,一周后再结扎左侧动脉,该方法与双侧同时结扎模型相比,动物出现相似的空间学习和记忆损伤及形态学结果,但较之双侧同时结扎法的动物死亡率显著降低^[31]。

2.2 外伤性损伤模型

外伤性脑损伤可导致机体出现认知损伤,利用各种致伤装置可复制出外伤性脑损伤模型。应用的方法有液体冲压、自由落体、撞击加速和旋转加速法等^[5,32]。彭瑞云等^[33-34]研究指出,创伤性脑损伤后认知障碍发病机制与 Ach、氨基酸、5-HT、神经营养因子等神经递质含量变化有关,且脑部出现炎症反应。

2.3 辐射损伤模型

辐射损伤动物模型为研究放射治疗导致机体学习记忆能力下降提供重要的参考模型。用 4.5 Gy 的 ⁶⁰Co 全身照射可导致大鼠急性脑损伤,24 h 后其认知能力明显降低,且可持续两周的时间^[35]。采用 X 线对 8~10 周龄雄性 SD 大鼠做单次全脑照射,剂量为 200~210 cGy/min,总剂量 20 Gy,分别于第 5、9 周进行行为学检测,发现大鼠出现了明显的学习记忆障碍^[36]。

2.4 应激损伤模型

适度应激可提高人的认知能力,增加思维的灵活性,但是应激持续时间过长或过于激烈而超出机体自身调节范围时,会对认知功能产生严重的影响。学习能力的下降是应激所致认知功能损伤的一个显著特征^[37]。模型鼠的建立多采用慢性的不可预见的温和刺激方法,如禁食 (24 h),禁水 (24 h),夹尾 (1 min),电击足部 (36 v 交流电,电流强度 1.0 mA,每隔 1 min 刺激 1 次,每次持续 10 s,共 30 次),冰水游泳 (4 °C, 5 min),潮湿垫料 (24 h),昼夜颠倒 (各 12 h) 7 种刺激,每天 1 种应激原刺激,同种刺激不连续出现,且每轮刺激出现次序不同。行为学研究表明,该方法制造的模型大鼠学习和记忆能力都受到了损害,包括空间学习和记忆能力以及条件性恐惧学习和记忆能力^[38]。

2.5 其他物理模型

有研究者利用热水浴诱导鼠热性惊厥,行为学结果表明,该方法可造成鼠近期和远期学习记忆能力下降,反复热性惊厥对海马突触可塑性产生双向调节,即损伤 LTP 易化长时程抑制^[39-40]。然而该模型在稳定性方面仍存在争议。长期睡眠剥夺可导致机体产生疲劳、激惹等精神状态,影响学习记忆能力。有研究者通过建立睡眠剥夺动物模型研究动物认知方面的损伤,常见的睡眠剥夺方式有平台水环境睡眠剥夺^[41-42],化学方法如腹腔或脑室注射对氯苯丙氨酸 (*p*-chlorophenylalanine, PCPA)^[43-44]等。

3 转基因鼠模型

转基因鼠模型多是针对与老年性痴呆 (AD) 病变有关的基因,如 β 淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)、APP 的 C 末端片段、tau 蛋白、PS I 和 II 蛋白、早老素 1 (presenilin1, PS1) 和早老素 2 (PS2)、载脂蛋白 E (ApoE)。这些转基因鼠模型很大程度上均表现出进行性记忆衰退和认知障碍等症状,是研究学习记忆等认知功能损伤的常用模型。 $A\beta$ 是老年斑的主要成分, $A\beta$ 在脑组织中含异常增加可能是诱发痴呆的主要原因,而 APP 是 $A\beta$ 的前体蛋白。Tau 蛋白过度磷酸化与神经元纤维缠结密切相关^[45]。转基因动物模型很大程度上复制出 AD 的病理改变,但由于 AD 病因的复杂性,单靠一个、数个基因和基因片段并不能真正复制出 AD 的病理改变。PS1 和 PS2 双基因敲除鼠表现出进行性记忆功能紊乱和前脑退化,且 10 月龄小鼠调节免疫和炎症的基因均被激活^[46]。ApoE 是

AD 的危险因素, 研究表明 ApoE 转基因小鼠空间学习记忆功能的衰退与其海马体积萎缩, 氧化应激损伤以及炎症反应有关^[47]。而近年来鉴于单转基因小鼠模型的局限性, 多转基因 APP/PS1, Tau/App/PS1 小鼠模型也成为研究的热点。

4 老化鼠模型

老化模型小白鼠 (SAM) 是目前应用较为广泛的衰老模型, 包括正常老化的 R 系和快速老化的 P 系, 其中 SAM-P/8 亚系是应用较多的一种模型, 表现出衰老相关的学习记忆缺陷, 脑中出现大量的 A β 沉积^[6]。

5 其他

认知损伤的发生并不是单一的, 除了直接的脑损伤导致认知功能下降外, 多种慢性疾病如帕金森、癫痫、糖尿病、高血压等也常伴有机体认知功能障碍^[7,48-50]。研究者通过建立相应的模型, 以研究疾病进程中认知功能的发生发展, 对进一步揭示这些疾病中伴随的认知损伤现象, 预测疾病进一步转归具有重要意义。如动物给予慢性低剂量的多巴胺能神经毒素 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP), 会出现注意力和认知灵活性等方面损伤而无运动功能损伤, 继续给予 MPTP 时动物出现更大范围的认知功能损伤且伴随帕金森病的特征症状^[48]。

认知损伤动物模型研究, 除常见的大鼠小鼠外, 果蝇、斑马鱼、雏鸡、猴等动物均有研究^[51-53]。果蝇因其基因次序被人们所测知, 所以成为研究学习记忆分子机制的理想动物模型, 通过基因超表达和 DNA 片段微注射技术构建的转基因果蝇, 可用于阐明学习记忆的分子学基础^[51]。斑马鱼具有较强的学习记忆能力, 包括主动回避学习、食物及视觉强化的空间学习记忆, 以及视觉分辨学习能力等^[54-56]。且因其幼鱼具有透光性以及可在体记录神经元的电活动等特点, 能够检测细胞水平上相应活动, 故已逐渐成为学习记忆方面的热点模型^[57-58]。

6 结语

常见认知损伤动物模型很大程度上为研究认知损伤药物提供了重要依据。化学损伤模型因其造模方式简便而被广泛应用, 而东莨菪碱、亚硝酸钠、乙醇等一系列损伤模型已成为认知损伤研究的经典模型。物理损伤模型针对外伤性损伤而建立, 其研究对于人类攻克外伤导致的认知功能下降具有重要意义。近几年来, 转基因鼠模型、斑马鱼模型等已成为研究的热点, 这些新内容在很大程度上为认知

损伤在基因和分子水平上的研究开辟了道路。

综上所述, 认知损伤动物模型的研究已取得一定进展, 它为验证认知损伤的病因病机, 评价药物疗效提供了重要的依据。然而, 由于认知损伤不是疾病的实体, 人们对于认知损伤范畴的认识存在模糊性, 导致目前所研究的认知损伤模型多是在行为学水平上的界定, 没有确切指出动物在细胞分子水平上的变化。目前所建立的认知损伤动物模型虽然一定程度上模拟了机体常见认知损伤类型, 但是由于机体认知发生的复杂性, 单纯在某方面的刺激并不能完全复制出与病理改变完全吻合的动物模型, 因此对于认知损伤造模方式和损伤程度的控制仍是研究中的一大难点, 这就需要人们不断改进造模方式, 以期找到更合理、更贴切的造模方式。

参考文献

- [1] 恽晓平. 康复疗法评定学 [M]. 北京: 华夏出版社, 2005: 7, 448, 452.
- [2] Qin L, Zhang J, Qin M. Protective effect of cyanidin 3-O-glucoside on beta-amyloid peptide-induced cognitive impairment in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 534: 285-288.
- [3] Widholm J J, Villareal S, Seegal R F, et al. Spatial alternation deficits following developmental exposure to Aroclor 1254 and/or methylmercury in rats [J]. *Toxicol Sci*, 2004, 82(2): 577-589.
- [4] 杨宇, 谭胜玉, 张新民, 等. 慢性间歇性缺氧对大鼠认知功能及海马 CA1 区超微结构的影响 [J]. *中华老年医学杂志*, 2007, 26(2): 145-146.
- [5] Li X F, Liu S M, Yan Z Q, et al. Kinesis change of synaptophysin in cerebral cortex of hydraulic brain injured rats [J]. *Prog Mod Biomed*, 2008, 8(2): 225-228.
- [6] 汪华侨, 谢瑶, 袁群芳, 等. TA9902 对加速老化小鼠 (SAM-P/8) 脑 A β 样颗粒沉积的影响 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2003, 24(3): 206-210.
- [7] Murphy G G. Spatial Learning and Memory-What's TLE Got To Do With It? [J]. *Epilepsy Curr*, 2013, 13: 26-29.
- [8] 刘耕陶. 当代药理学 [M]. 第 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 567-568.
- [9] Klinkenberg I, Blokland A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 34(8): 1307-1350.
- [10] Kwon S H, Lee H K, Kim J A, et al. Neuroprotective effects of chlorogenic acid on scopolamine-induced amnesia via anti-acetylcholinesterase and anti-oxidative activities in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 649(1/3): 210-217.

- [11] Kruk-Slomka M, Budzynska B, Biala G. Involvement of cholinergic receptors in the different stages of memory measured in the modified elevated plus maze test in mice [J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64 (5): 1066-1180.
- [12] 刘芳, 李葆明. 学习和记忆研究中常用的脑区功能损毁和失活方法 [J]. 中国行为医学科学, 2006, 15(3): 222.
- [13] Bednar I, Zhang X, Dastranj-Sedghi R, *et al.* Differential changes of nicotinic receptors in the rat brain following ibotenic acid and 192-IgG saporin lesions of the nucleus basalis magnocellularis [J]. *Int J Dev Neurosci*, 1998, 16(7/8): 661-668.
- [14] Van Der Staay F J, Rutten K, Erb C, *et al.* Effects of the cognition impairer MK-801 on learning and memory in mice and rats [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 220(1): 215-229.
- [15] 张宏, 彭成, 邓清秀, 等. 枕中健脑液益智作用的实验研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2003, 26(2): 38-40.
- [16] 拱梅芳, 储智勇, 徐江平, 等. 冬虫夏草子实体对亚硝酸钠小鼠学习记忆的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4): 807-809.
- [17] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 829.
- [18] Roberto M, Nelson T E, Ur C L, *et al.* Long-term potentiation in the rat hippocampus is reversibly depressed by chronic intermittent ethanol exposure [J]. *J Neurophysiol*, 2002, 87(5): 2385-2397.
- [19] Vetreno R P, Hall J M, Savage L M. Alcohol-related amnesia and dementia: animal models have revealed the contributions of different etiological factors on neuropathology, neurochemical dysfunction and cognitive impairment [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2011, 96(4): 596-608.
- [20] 李培春, 凌雁武, 陈秉朴. β -淀粉样蛋白诱导大鼠行为学改变及星形胶质细胞变化 [J]. 神经解剖学杂志, 2004, 20(3): 251-256.
- [21] Zhang J, Zhen Y F, Pu B C, *et al.* Salidroside attenuates beta amyloid-induced cognitive deficits via modulating oxidative stress and inflammatory mediators in rat hippocampus [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 244C: 70-81.
- [22] House E, Esiri M, Forster G, *et al.* Aluminium, iron and copper in human brain tissues donated to the medical research council's cognitive function and ageing study [J]. *Metallomics*, 2012, 4(1): 56-65.
- [23] Thirunavukkarasu S V, Venkataraman S, Raja S, *et al.* Neuroprotective effect of manasamitra vatakam against aluminium induced cognitive impairment and oxidative damage in the cortex and hippocampus of rat brain [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2012, 35(1): 104-115.
- [24] Silva A F J, Aguiar M S, Carvalho O S J, *et al.* Hippocampal neuronal loss, decreased GFAP immunoreactivity and cognitive impairment following experimental intoxication of rats with aluminum citrate [J]. *Brain Res*, 2013, 1491C: 23-33.
- [25] Youdim M B. Brain iron deficiency and excess; cognitive impairment and neurodegeneration with involvement of striatum and hippocampus [J]. *Neurotox Res*, 2008, 14(1): 45-56.
- [26] Fagherazzi E V, Garcia V A, Maurmann N, *et al.* Memory-rescuing effects of cannabidiol in an animal model of cognitive impairment relevant to neurodegenerative disorders [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, 219(4): 1133-1140.
- [27] Stewart P, Fitzgerald S, Reihman J, *et al.* Prenatal PCB exposure, the corpus callosum, and response inhibition [J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(13): 1670-1677.
- [28] 周卫华, 米长忠, 吴仕筠, 等. 苦丁茶提取物对D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(19): 3744-3746.
- [29] 闫恩志, 范莹, 金英, 等. 吡格列酮对脂多糖引起的大鼠学习记忆障碍及海马炎症反应的影响 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(8): 1068-1073.
- [30] 宋娟, 高晓平. 脑缺血致学习记忆功能障碍机制的研究进展 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(1): 67-69.
- [31] 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.
- [32] 霍永强, 谭源福. 一种改进的落体脑创伤模型 [J]. 广西医科大学学报, 2007, 24(2): 217-219.
- [33] 彭瑞云, 高亚兵, 肖兴义, 等. 5-羟色胺在大鼠实验性脑震荡脑组织中的表达 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2002, 1(4): 356-357.
- [34] Truchot L, Costes S N, Zimmer L, *et al.* Up-regulation of hippocampal serotonin metabolism in mild cognitive impairment [J]. *Neurology*, 2007, 69(10): 1012-1017.
- [35] 肖迎春, 陈滢. 黄芪注射液对急性放射性脑损伤大鼠认知能力及行为变化的干预效应 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(36): 71-73.
- [36] 丁维军, 王建华, 朱敏, 等. 静脉注射骨髓基质干细胞对放射性脑损伤模型大鼠认知障碍的影响 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16(2): 143.

- [37] 钱令嘉. 关于应激与认知的思考 [J]. 军事医学, 2011, 35(9): 658-662.
- [38] 汤明明, 侯公林. 慢性应激损害大鼠学习记忆且抑制海马及额叶 FGF2 蛋白表达 [J]. 心理学报, 2011, 43(7): 784-788.
- [39] 秦 炯, 游石琼. 反复热性惊厥对大鼠学习记忆的影响及其机制 [J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(3): 169-171.
- [40] Chang Y C, Kuo Y M, Huang A M, *et al.* Repetitive febrile seizures in rat pups cause long-lasting deficits in synaptic plasticity and NR2A tyrosine phosphorylation [J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 18(3): 466-475.
- [41] 荣 霏, 温晓飒, 马文领. 慢性睡眠剥夺对大鼠学习记忆功能及海马、下丘脑多巴胺含量和 D1 受体表达的影响 [J]. 第二军医大学学报, 2012, 33(9): 959-964.
- [42] 赵雅宁, 李建民, 陈长香, 等. 睡眠剥夺对大鼠学习记忆、海马 IL-1 β 表达的影响及 SB203580 干预作用 [J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(1): 30-37.
- [43] Dringenberg H, Hargreaves E, Baker G, *et al.* *p*-chlorophenylalanine-induced serotonin depletion: reduction in exploratory locomotion but no obvious sensory-motor deficits [J]. *Behav Brain Res*, 1995, 68(2): 229-237.
- [44] Alkam T, Hiramatsu M, Mamiya T, *et al.* Evaluation of object-based attention in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 220(1): 185-193.
- [45] Mattson M P. Pathways towards and away from Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2004, 430(7000): 631-639.
- [46] Dong S, Li C, Wu P, *et al.* Environment enrichment rescues the neurodegenerative phenotypes in presenilins-deficient mice [J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 26(1): 101-112.
- [47] Yin J X, Turner G H, Lin H J, *et al.* Deficits in spatial learning and memory is associated with hippocampal volume loss in aged apolipoprotein E4 mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 27(1): 89-98.
- [48] Schneider J S. *Modeling cognitive deficits associated with parkinsonism in the chronic-low-dose MPTP-treated monkey* [M]. Boca Raton: CRC Press, 2006: PMID 21204364.
- [49] Davari S, Talaei S A, Alaei H, *et al.* Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function: behavioral and electrophysiological proofs for microbiome-gut-brain axis [J]. *Neuroscience*, 2013, 240(2): 287-296.
- [50] Alrawi Y A, Panerai R B, Myint P K, *et al.* Pharmacological blood pressure lowering in the older hypertensive patients may lead to cognitive impairment by altering neurovascular coupling [J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80: 303-307.
- [51] 温 艾, 刘 力. 果蝇学习记忆行为的分子机制 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2002, 29(5): 670-673.
- [52] Gibbs M E, Summers R J. Contrasting roles for beta1, beta2 and beta3-adrenoceptors in memory formation in the chick [J]. *Neuroscience*, 2005, 131(1): 31-42.
- [53] Cerutti D T, Levin E D. *Cognitive impairment models using complementary species* [M]. Boca Raton: CRC Press, 2006: PMID 21204361.
- [54] Xu X J, Scott-Scheiern T, Kempker L, *et al.* Active avoidance conditioning in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2007, 87: 72-77.
- [55] Williams F E, White D, Messer Jr W S. A simple spatial alternation task for assessing memory function in zebrafish [J]. *Behav Process*, 2002, 58: 125-132.
- [56] Colwill R M, Raymond M P, Ferreira L, *et al.* Visual discrimination learning in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Behav Process*, 2005, 70: 19-31.
- [57] Aizenberg M, Schuman E M. Cerebellar-dependent learning in larval zebrafish [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(24): 8708-8712.
- [58] Ng M C, Hsu C P, Wu Y J, *et al.* Effect of MK-801-induced impairment of inhibitory avoidance learning in zebrafish via inactivation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in telencephalon [J]. *Fish Physiol Biochem*, 2012, 38(4): 1099-1106.