DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.17.001
第26卷第17期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 17
2004年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2004

文章编号:1000-5404(2004)17-1513-02

专家论坛

血管性痴呆研究的方法学评价

Methodological evaluation of the studies of vascular dementia

王景周 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科,重庆 400042)

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是指由各种脑血管疾病引起的以认知损害为特征的一种综合征。VD主要表现为高级神经活动的智能障碍,特别是认知功能障碍,包括学习、记忆、思维等障碍,以及失语、失用、失认等神经心理学症状、体征。随着人类进入21世纪及人口老龄化社会的逐渐到来,老年期痴呆的发病率逐年增高。VD是仅次于Alzheimer病,引起老年期痴呆的常见病因。其确切发病率各国报道不一。在西方国家,VD约占老年期痴呆的20%。美国60岁以上的缺血性卒中存活者中,约1/4伴有痴呆,故估计美国有43万伴痴呆的脑卒中病人。VD在东方国家所占的比例较高;我国VD的发病多认为高于老年性痴呆(Alzheimer's disease, AD)。但也有相反报道,如上海报道65岁以上人群VD和AD的发病率分别为0.33%和0.74%,患病率为1.26%和2.9%;北京统计患病率为1.37%和1.85%[1]。VD的发病随年龄增长而增高。有资料统计70~79岁老人患病率为2.2%,80岁以上者为16.3%,95岁以上者则高达48%[2]。男性高于女性。VD发病率各家报道结果不一,甚至差异较大,可能与所调查人群的种族、地区等不同有关。此外,也可能受诊断标准、研究方法的不同影响。所以,制定科学的、便于临床操作的、能被公认的VD研究方法非常重要。

1 血管性痴呆常用的动物模型

与其它实验研究一样,建立理想的VD动物模型,对于探明VD的病因、病理过程及寻找、筛选防治药物具有重要意义。

1.1 VD动物模型制作的注意事项

①动物的脑血管解剖特点尽可能接近人类;②实验重复性好;③实验结果有可比性。大鼠较其他动物价格便宜,来源充足,品系较纯,生存率高,且其脑血管解剖、生理与人类接近,在伦理学方面容易被接受。因此成为VD模型制作最常用的实验动物。

1.2 近年国内外常用的VD动物模型

1.2.1 四血管阻断法(4VO法) 1979年由Pulsinelli[3]首创。其方法为:先电凝两侧椎动脉,然后分离、结扎双侧颈总动脉,致全脑缺血。此后有数种4VO改良法模型。永久性阻断两侧椎动脉后,用微血管夹可逆性阻断颈总动脉,每次夹闭5 min,共3次。但间隔时间不同,有1 h[4],也有0.5 h[5]等。此模型可靠;但手术方法复杂,动物死亡率相对较高。

1.2.2 两血管阻断法(2VO法)[6] 分离双侧颈总动脉,用手术线将其永久结扎,导致全脑不完全性缺血。多数动物自发活动减少;海马锥体细胞显著减少,核固缩深染。此方法操作简单,但造模时间长;容易通过脑底动脉环形成侧枝循环,有时难以达到理想的脑缺血效果。

1.2.3 两血管阻断+尾端放血法[7] 是以上模型的改进。一般放血量应控制在10%以内。可有效制作脑缺血模型,降低动物学习、记忆能力。

1.2.4 两血管阻断+硝普钠降压法[8] 大鼠双侧颈总动脉反复夹闭、再通,同时腹腔注射硝普钠降低血压。术后7 d大鼠出现了明显的学习、记忆障碍,空间定位、识别能力损伤较严重。海马CA1区锥体细胞变性、死亡。

1.2.5 高脂饲养+两血管阻断+尾端放血法[9] 采用高脂饲料喂养大鼠致高脂血症,然后进行双侧颈总动脉闭塞和尾端放血。优点是符合临床病理基础,且造成了痴呆的临床效果。

1.2.6 去大脑皮层法[10] 麻醉动物,暴露颅骨,钻孔,翻开颅骨,剪开硬脑膜,暴露软脑膜,在解剖显微镜下用沾生理盐水的棉签轻轻擦拭,至脑膜下见不到血管为止。术后动物出现明显的学习、记忆损害;皮质、海马、丘脑等处细胞萎缩,数量减少。缺点是脑脊液丢失,且可能损及脑膜窦,动物大量出血、死亡。

1.2.7 血管内栓塞法 血管内栓塞的栓子常用的有血凝块、铁粉、石蜡等。①血凝块:大鼠左心室采血,37 ℃温箱内干燥、研碎,用200 μm筛孔过筛。用时将1 mg栓子,加生理盐水0.3 mg,摇匀成混悬液。暴露颈总动脉、颈外动脉与颈内动脉。暂时夹闭颈总动脉,于颈外动脉逆行插管注入栓子溶液0.3 ml,放开颈总动脉,使栓子流入颅内各动脉,造成多发性脑栓塞[11]。②铁粉:以颅外安置小磁铁,吸附经舌下静脉注入的四氧化三铁粉,使磁粉区域血管栓塞,建立VD动物模型[12]。③石蜡:从大鼠左心室注射液体石蜡,产生多发性脑梗死。此法避免了颈部手术,液体石蜡入脑的途径与临床病理变化相似[13]。

1.2.8 VD自发模型 Stroke-prone SHR(自发性高血压脑卒中倾向大鼠)发生脑出血的几率极高。从脑出血后存活的动物中筛选VD大鼠,供实验用[14]。此法大鼠来源有限,价格昂贵,难以大量应用。

基金项目:重庆市科委科研基金攻关项目(7830),面上项目(5657)
Supported by the Sci &Tech Research Project Foundation of Scientific Committee of Chongqing (7830, 5657)
作者简介:王景周(1953-),男,河北省隆尧县人,硕士,主任医师,教授,主要从事急性脑血管病和血管性痴呆方面的研究,发表论文54篇。电话:(023)68757363
收稿日期:2004-01-16;修回日期:2004-07-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.3 目前VD动物模型存在的问题

随着VD研究的深入，VD动物模型的制作较前发展和完善，但每种方法仍有不尽人意之处。主要有以下几点：①老龄鼠本身耐受性差，死亡率高。而青年鼠与老年鼠的生理、病理均有不同。实验时应考虑到此因素；②好的VD模型应能在较短的时间内出现智能障碍。如需很长时间才出现智能障碍，对于中老年鼠，很难判定这个智能障碍是模型本身还是大鼠进一步老化的结果；③应根据不同的实验目的，选择适合的动物模型。

2 血管性痴呆的诊断标准

2.1 VD诊断应符合的条件

①存在痴呆综合征；②既往史、临床征候或脑影像学有脑血管病的证据；③在痴呆与脑血管病之间有合理的关联（一般认为应在脑血管病后3个月内出现痴呆）。

2.2 VD诊断常用临床标准

曾报道过10余个VD临床标准，当前应用较多的主要有以下几种：①California Alzheimer病诊断和治疗中心提出的有关缺血性VD的诊断标准（ADDTC，1992）[15]；②美国国立神经疾病与脑卒中研究所制定的诊断标准（NINDS-AIREN，1993）[16]；③世界卫生组织编制的精神与行为障碍分类与诊断标准（第10版）有关VD的诊断标准（ICD-10，1993）；④美国精神医学会编制的精神障碍诊断与统计手册（第4版）中有关VD的诊断标准（DSM-Ⅳ，1994）；⑤Hachinski缺血指数（Hachinski ischemic scalem，HIS）（HIS≥7，1975）。

2.3 VD各诊断标准的局限性

①ADDTC提出的缺血性痴呆（IVD）诊断与病理诊断不一致。其原因是脑梗死的积累可导致进行性精神恶化；没有明显梗死的慢性缺血亦可导致认知减退，而室周与深部白质改变与IVD的关系有待澄清；缺血性改变可与其它病理共存。②NINDS-AIREN有关VD诊断标准的优点是可操作性强，结构比较严密。它的缺点是记忆评估采用AD的标准，要求记忆损害加上至少2个认知领域的损害。在AD患者中，颞叶中部受损早且突出。而脑血管病患者中，额叶、颞叶、皮质下功能受损均较明显；痴呆定义太严格，排除了早期病例的识别；有明显卒中史、无局灶神经体征和CT或MRI阴性的病例归类困难。③ICD-10有关VD诊断标准的特点是认知减退病程须≥6个月。其缺点是对VD亚型的划分没有考虑发病机制，显得比较混乱。为配合制定更具特异性的治疗措施，强调对VD的各种病因作出区分。④DSM-Ⅳ有关VD的诊断标准的缺点是难以操作，解释与判断的真实性难以把握，主观性太强，在多中心或纵向临床病理相关性方面效果欠佳。没有发挥现代神经影像学的作用。⑤HIS的优点是项目依据病史，简明易行，对区别单纯AD与VD有较好的特异性。缺点是对混合性痴呆的敏感性较低，没有顾及无梗死的慢性缺血引起的认知损害，没有结合影像学资料。

中华医学会神经病学分会参照以上标准，经过多次讨论，制定了我国关于VD诊断标准（草案）[17]。诊断标准分为临床很可能（probable）血管性痴呆、可能为（possible）血管性痴呆、确诊血管性痴呆和排除性诊断几点。此标准充分考虑了国内外现有标准的优缺点，扬长避短，注意了我国国情。经过临床试用，反复修改与完善，相信将成为一种被我国广大临床工作者乐于接受的诊断工具。

关键词：血管性痴呆；动物模型；诊断标准；评价
中图法分类号：R749.16 文献标识码：A

参考文献：

[1] 吴升平，王文志，程学铭，等. 北京城区居民老年期痴呆患病率调查[J]. 世界医学杂志，1999，3(Suppl)：43－45.
[2] Von Strauss E，Viitanen M，De Ronchi D，*et al*. Aging and the occurrence of dementia：findings from a population based cohort with a large sample of nonagenarians[J]. Arch Neurol，1999，56(5)：587－592.
[3] Pulsinelli W A，Brieley J B. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat[J]. Stroke，1979，10(3)：267－272.
[4] 李小刚，汤洪川，黄克维. 血管性痴呆大鼠脑区和血浆－内啡肽含量的变化[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志，1996，3(4)：230－233.
[5] 金 杰，陈海燕，关明哲，等. 健脑益智液益智作用的实验研究[J]. 成都中医药大学学报，1998，21(1)：48－50.
[6] Longa E Z，Weinstein P R，Carlson S，*et al*. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke，1989，20(1)：84－91.
[7] 李 巍，张世仪，赵惠敏，等. 小鼠脑缺血性学习记忆障碍模型的建立[J]. 基础医学与临床，1995，15(6)：46－49.
[8] 王 蕊，杨秦飞，唐一鹏，等. 大鼠拟“血管性痴呆”模型的改进[J]. 中国病理生理杂志，2000，16(10)：914－916.
[9] 唐启盛，黄启富，郭建文. 高脂血症大鼠脑缺血再灌流诱发行为学障碍模型的实验研究[J]. 北京中医药大学学报，1997，20(5)：34－36.
[10] 司银楚，朱培纯，吴海燕，等. 去大脑皮层血管痴呆模型的建立及评价[J]. 中国中医基础医学杂志，2001，7(2)：45－49.
[11] 陈俊抛，田时雨，于薇薇，等. 多发性脑梗塞痴呆动物模型的研究[J]. 中华神经精神科杂志，1994，27(5)：311－312.
[12] 林 坚，王子栋. 血管性痴呆动物模型[J]. 中国应用生理学杂志，1998，14(1)：89－92.
[13] 滕 晶. 康脑灵Ⅱ号治疗血管性痴呆实验与临床研究[J]. 山东中医药大学学报，2000，24(1)：48－51.
[14] Saito H，Togashi H，Yoshioka M，*et al*. Animal models of vascular dementia with emphasis on stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl，1995，22(1)：S257－S259.
[15] Chui H C，Victoroff J I，Margolin D，*et al*. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the state of california Alzheimer's disease diagnostic and treatment centres[J]. Neurology，1992，42(3 Pt 1)：473－480.
[16] Roman G C，Tatemichi T K，Erkijuntti T，*et al*. Vascular dementia：diagnostic criteria for research studies：report of the NINCDS－AIREN International Workshop[J]. Neurology，1993，43(2)：250－260.
[17] 中华医学会神经病学分会. 血管性痴呆诊断标准草案[J]. 中华神经科杂志，2002，35(4)：246.

（编辑 汪勤俭）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net