doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.08.007

小鼠脑缺血再灌注模型稳定性研究 *

刘震乾 陈 默 何 磊 宋加兴 高 红 荣良群△

（徐州医科大学第二附属医院 江苏 徐州 221006）

摘要 目的：探讨影响小鼠脑缺血再灌注模型成功率，梗死体积以及行为学评分稳定性的因素。**方法：**采用昆明小鼠 75 只，体重为 20-23 g，随机分为 5 组，比较在不同长度的线栓以及不同进栓深度的条件下对小鼠脑缺血再灌注模型成功率，梗死体积以及行为学评分的稳定性的影响。同时术中行脑血流监测，比较各组小鼠大脑中动脉脑血流下降的差异。**结果：**规格 1 组，模型成功率为 40%，梗死体积为（16.7± 9.3）%，神经功能缺损评分（NSS）：7.2± 2.4，大脑中动脉（MCA）血流下降百分比：(86.9± 4.2)%；规格 2 组，模型成功率为 46.7%，梗死体积百分比为（19.2± 11.6）%，NSS：8.8± 2.5，MCA 血流下降百分比：（87.4± 3.8）%；规格 3 组，模型成功率为 33.3%，梗死体积百分比为（16.6± 9.6）%，NSS：8.2± 2.6，MCA 血流下降百分比：（88.3± 3.4）%；规格 4 组，模型成功率为 86.7%，梗死体积百分比为（23.4± 2.2）%，NSS：13.9± 1.3，MCA 血流下降百分比：（87.5± 3.5）%。**结论：**1.小鼠脑缺血再灌注模型稳定性关键因素在于线栓能对后交通动脉（PComA）和大脑前动脉（ACA）起始段形成有效栓塞。2.小鼠大脑中动脉血流监测并不能作为评价小鼠脑缺血再管注模型成功与否的主要依据。

关键词：脑缺血再灌注；模型稳定性；脑血流监测；TTC 染色

中图分类号：R-33；R743 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2018)08-1435-06

Study on Stability of Cerebral Ischemia-reperfusion Model in Mice*

LIU Zhen-qian, CHEN Mo, HE Lei, SONG Jia-xing, GAO Hong, RONG Liang-qun△

(Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the factors that affect the success rate, infarct volume and behavior score stability of cerebral ischemia-reperfusion model in mice. **Methods:** 75 Kunming mice, weighing 20-23 g, were randomly divided into 5 groups. The effects of different sizes of wire bolts and depth of insertion on the success rate, the volume of infarct and the stability of behavior score in the model of cerebral ischemia-reperfusion in mice were compared. At the same time, the intraoperative cerebral blood flow monitoring was performed to compare the differences of cerebral blood flow in the middle cerebral artery of each group. **Results:** Specifications 1 group, the success rate of the model was 40%, the infarct volume percentage was (16.7± 9.3)%, the neurological deficit score (NSS): 7.2± 2.4, the percentage of middle cerebral artery blood flow decreased (86.9± 4.2)%; specifications 2 group, the success rate of the model was 46.7%, the percentage of infarct volume was (19.2± 11.6)%, NSS:8.8± 2.5, the percentage of MCA blood flow decreased: (87.4± 3.8)%; specifications 3 group, the success rate of the model was 33.3%, the percentage of infarct volume was (16.6± 9.6)%, NSS:8.2 + 2.6, the percentage of MCA blood flow decreased: (88.3 + 3.4)%; specifications 4 group, the success rate of the model was 86.7%, the percentage of infarct volume was (23.4± 2.2)%, NSS:13.9± 1.3, the percentage of MCA blood flow decreased: (87.5± 3.5)%; specifications. **Conclusion:** 1. The key factor of the stability of the cerebral ischemia reperfusion model in mice is that the suture can effectively plug the posterior communicating arteryand the anterior segment of the anterior cerebral artery. 2. The monitoring of middle cerebral artery flow could not be used as the basis for evaluating the success of cerebral ischemia reperfusion model in mice.

Key words: Cerebral ischemia reperfusion; Model stability; Cerebral blood flow monitoring; TTC staining

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R743 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2018)08-1435-06

前言

在我国，脑血管病已成各种疾病致死的第一位死因，也是成人致残的主要因素，给社会和经济发展带来不少负担[1,2]。因此一个稳定性高的动物模型来模拟脑缺血再灌注损伤的病理生理过程显得尤为重要[3]。目前鼠类脑缺血再灌注模型应用较为广泛的是线栓法制作大脑中动脉栓塞模型[4,5]，最经典的是从颈外动脉进栓通过劲内动脉达到栓塞大脑中动脉的方法[6,7]。由于小鼠脑血管侧枝循环较多，模型成功率及稳定性不高，为此国内学者做了很多改进研究[8-10]，目前尚未形成共识，本实验就影响小鼠脑缺血在灌注模型稳定性的相关因素做了一系列研究，从而得出造模成功率高，梗死体积及神经功能缺损评分最

* 基金项目：国家自然科学基金青年项目（81301120）；江苏省高校自然科学基金面上项目（13KJB320027）

作者简介：刘震乾(1986-)，硕士研究生，主要研究方向：神经病学，电话：18020582515

△ 通讯作者：荣良群（1962-），硕士生导师，教授，主要研究方向：神经病学，电话：13952202037，E-mail: datuzi38@163.com

（收稿日期：2017-07-28 接受日期：2017-08-23）

稳定的线栓长短及进栓深度。

1 材料方法

1.1 材料

健康雄性昆明小鼠，体重 20-23 g，徐州医科大学实验动物中心提供，许可证号：SYXK(苏)2016-0028。2,3,5- 氯化三苯基四氮唑 TTC（2,3,5 -triphenyhetrazolium chloride，TTC）（Sigma aldrich，T8877），水合氯醛（国药集团化学试剂有限公司，A2310001)激光多普勒血流监测仪（瑞典 Perimed 公司），体式显微镜（德国 Motic 公司）。

1.2 动物分组

所有小鼠于屏障环境内适应性饲养 3 天以上保持室温 25℃相对湿度保持在 55%，采用随机分组的原则将健康雄性昆明小鼠 75 只随机分为组，分别为：假手术组；规格 1 组：硅胶直径（φ）：0.22 mm，硅胶长度（L）：2 mm，进栓深度（D）为 0.9 mm；规格 2 组：φ：0.22 mm，L：2 mm，D：直至大脑前动脉（anterior cerebral artery，ACA）前端稍有阻力；规格 3 组：φ：0.22 mm，L：3.5 mm，D：0.9 mm；规格 4 组：φ：0.22 mm，L：3.5 mm，D：直至 ACA 前端稍有阻力。每组 15 只。

1.3 大脑中动脉血流监测

麻醉小鼠，腹腔注射 10%水合氯醛麻醉小鼠，剂量为：3.3 μl/g，小鼠头顶备皮消毒后，沿中线剪开皮肤，双氧水清理骨膜暴露前囟。脑血流测定定位点为前囟后方 3 mm，中线右侧旁开 5 mm。做好标记利用生物胶将光学纤维探头固定在定位点上。实时监测小鼠大脑中动脉供血区的血流量的变化情况。

1.4 小鼠脑缺血再灌注模型制备

参照 Longa 等[6]术式：（1）分离血管：将小鼠仰卧位固定，行颈部正中切口，钝性分离右侧胸锁乳突肌内侧缘分离出右侧颈总动脉（common carotid artery，CCA），于右侧舌骨下分离出右侧颈外动脉（external carotid artery，ECA），在右侧颈动脉分叉（carotid bifuracation，CB）处分离出右侧颈内动脉（internal carotid artery，ICA）。（2）进栓：用缝合线在 CCA 近心端打一活结以防渗血，用微动脉夹夹闭 ICA，于 ECA 的嘴侧与颈动脉分叉中间端剪一小口，将线栓经该剪口顺颈外动脉插入，结扎并电灼游离 ECA 的嘴侧端，将 ECA 游离段拉向外上方使之与 ICA 走向平行，将线栓顺势缓慢送入 ICA，当线栓进入深度在 9-10 mm 时感到阻力，用预留缝合线固定线栓。（4）拔栓：80 min 后将线栓拔出，同时结扎 ECA 游离端，松开 CCA 处活结。（5）缝合及术后护理：缝合小鼠颈部皮肤，并用碘伏消毒伤口。手术结束后，将小鼠放在 25℃保温毯上，小鼠苏醒后放入屏障环境饲养笼中。假手术组做各个血管分离（图 1）。

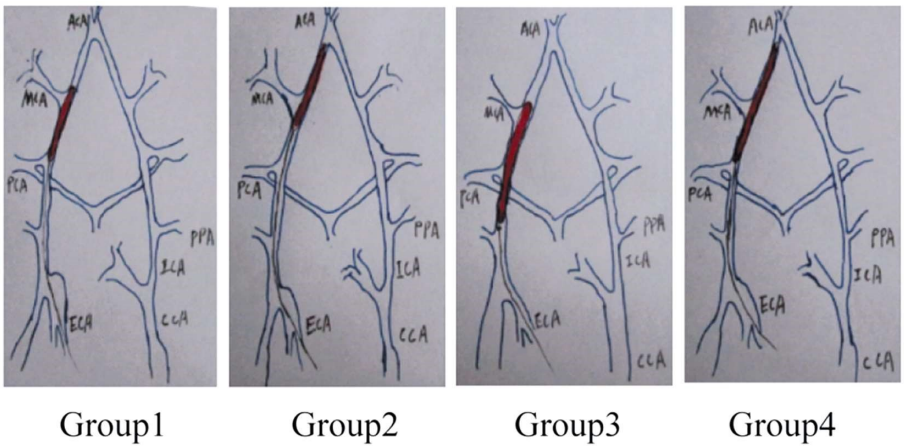

图 1 线栓栓塞大脑中动脉位置示意图

Fig.1 Schematic diagram of embolism of middle cerebral artery with suture

1.4 行为学评分

术后 24 小时对各组小时行 NSS 评分 [11]（neurological severity scores），得分最高分为 18 分；每一项得分是由于不能完成要求执行的任务或者缺少一项反射；13-18 分严重损伤，7-12 分中度损伤，1-6 分轻度损伤。

1.5 模型成功率的比较

术后 24 小时予以腹腔注射过量 10%水合氯醛，麻醉成功后断头取脑，去除嗅球、小脑及脑干，从前往后作冠状位连续切片，每片厚度为 2 mm。将鼠脑切片浸泡于 1.5 %的 TTC 染色液中，37 ℃恒温避光孵育 l5 min，正常脑组织染为红色，梗死区脑组织为白色。我们以皮层及纹状体同时出现白色梗死病灶作为造模成功的标准。

1.6 梗死体积一致性的比较

用 TTC 染色法[12]测定小鼠脑梗死体积占全脑组织体积的百分比，术后 24 小时将 TTC 染色后的脑片浸泡于 4%多聚甲醛溶液中固定 1 小时后用 Image-Pro Plus6.0 软件测量并计算脑梗死体积。梗死体积比%= V1/V2× 100%，V1=∑ S1× d，V2=∑ S2× d，（S1：各切面梗塞面积，S2：各切面面积，d：每片厚度为 2 mm）。

1.7 统计学分析

应用 SPSS16.0 软件进行统计分析，数据为计量资料用均数± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间比较采用方差分析，以 $P<0.05$ 说明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠大脑中动脉脑血流监测结果

除手术组外各组小鼠在手术过程中均出现明显血流下降，我们将进栓后血流下降的百分比进行分析，各组小鼠大脑中动

脉栓塞后血流下降百分比如下，规格 1 组：(86.9± 4.2)%，规格 2 组：(87.4± 3.8)%，规格 3 组：(88.3± 3.4)%，规格 4 组(87.5± 3.5)%，规格 1、2、3、4 组之间差异无统计学意义(P＞0.05)(图 2、图 3 为具有代表性的血流监测情况)。

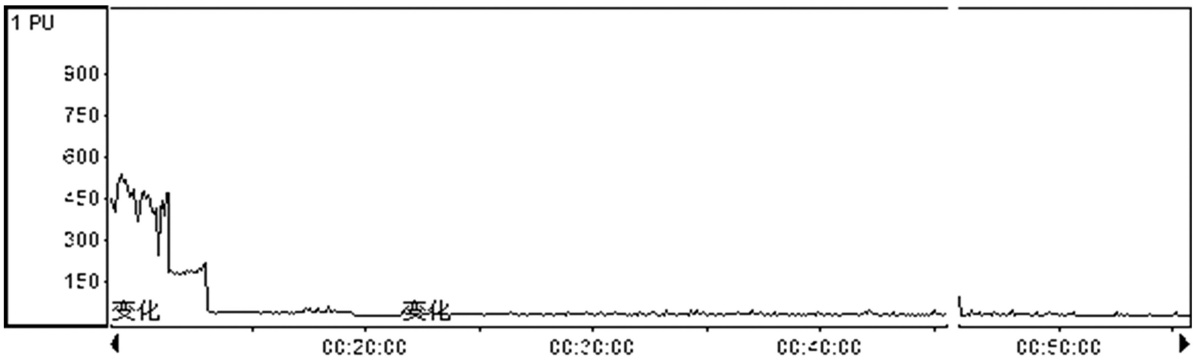

图 2 规格 1、2、3 组小鼠术中大脑中动脉血流变化

Fig.2 Changes of middle cerebral artery blood flow during operation in groups 1, 2 and 3

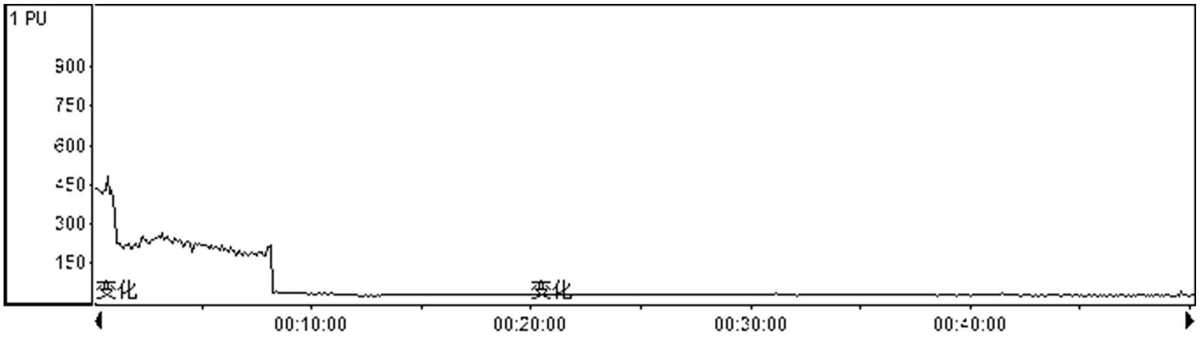

图 3 规格 4 组小鼠术中大脑中动脉血流变化

Fig.3 Changes of middle cerebral artery blood flow during operation in group 4

2.2 小鼠脑缺血再灌注后 24 小时体重变化率的比较

分别于术前、术后 24 h 测量小鼠体重，小鼠体重变化率%=(术前体重 - 术后各时间点体重)/ 术前体重× 100%。各组小鼠体重变化率为：Sham 组术后 24 h 体重变化率为 0，规格 1 组术后 24 h 体重变化率为(4.9± 0.31)%，规格 2 组术后 24 h 体重变化率为 (5.2± 0.33)%，规格 3 组术后 24 h 体重变化率为(5.3± 0.21)%，规格 4 组术后 24 h 体重变化率为 (6.4± 0.28)%。以上结果提示规格 4 组小鼠术后 24h 体重变化率与其余三组相比变化较大，且差异具有统计学意义(P＜0.05)，提示规格 4 组小鼠脑损伤程度较重，对小鼠的摄食行为产生了较大影响。

2.3 小鼠脑缺血再灌注后 24 小时神经行为学评分稳定性的比较

神经功能缺损评分能够直观判断小鼠脑损伤程度。以 NSS 评分来评价各组小鼠神经功能缺损情况，并对各组小鼠 NSS 评分的稳定性进行分析。规格 4 组小鼠 NSS 评分为 13.9± 1.3，与其余三组相比行为学评分最高，稳定性最好(表 1)。

2.4 小鼠脑缺血再灌注后 24 小时模型成功率的比较

小鼠脑缺血再灌注模型主要栓塞大脑中动脉，大脑中动脉根据供血区域的不同分为皮质支和深穿支，分别为皮层及纹状体供血。因此我们以皮层及纹状体同时梗死作为造模成功的标准，单一皮层或者单一纹状体梗死均属造模失败。假手术组未出现白色梗死区域，规格 1 组造模成功率为 40%，梗死特征为梗死部位局限在皮层。规格 2 组造模成功率为 46.7%，梗死特征为梗死部位局限在纹状体，规格 3 组造模成功率为 33.3%，梗死特征为梗死部位局限在皮层。规格 4 组造模成功率最高为 86.7%，梗死特征为皮层及纹状体均可出现白色梗死病灶，3 只造模失败的小鼠中，有 2 只存在脑出血，仅 1 只梗死区域局限于皮层(图 4)。

2.5 小鼠脑缺血再灌注后 24 小时脑梗死体积百分比及稳定性的比较

梗死范围越稳定动物模型的应用价值越高，在剔除造模不成功的小鼠的基础上对各组小鼠脑梗死体积百分比进行统计。规格 1 组梗死体积百分比为(16.7± 9.3)%，规格 2 组梗死体积百分比为(19.2± 11.6)%，规格 3 组梗死体积百分比为(16.6± 9.6)%，规格 4 组梗死体积百分比为(23.4± 2.2)%。以上结果提示与其余三组相比规格 4 组小鼠脑梗死体积百分比最大，稳定性最高，且差异具有统计学意义(图 5)。

3 讨论

目前小鼠脑缺血再灌注模型已广泛应用于研究神经炎症反应[13,14]、细胞自噬[15-17]、氧化应激[18,19]、干细胞治疗[20]、凋亡相关机制[21,22]、亚低温治疗及麻醉[23,24]、临床药理[25,26]等方面，最新研究提示小鼠和人类基因组具有较高的同源性[27]，因此成功建立小鼠脑缺血再灌注的模型越来越受到关注[28]。

判断小鼠脑缺血再灌注模型建立成功与否的方法有很多种，无创伤的如神经功能缺损评分法[29,30]，该方法主观性太强，准

表 1 昆明小鼠 NSS 评分($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Kunming mouse NSS

Groups	Sham	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Amount(n)	15	15	15	15	15
NSS	0.0± 0.0	7.2± 2.4	8.8± 2.5	8.2± 2.6	13.9± 1.3①②③

Note: ① 与 Group 1 比较,P<0.05;② 与 Group 2 比较,P<0.05;③ 与 Group 3 比较 P<0.05.

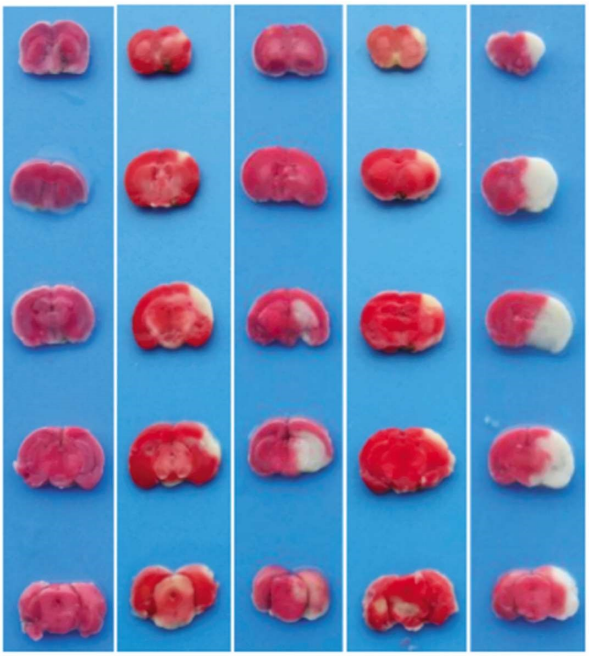

图 4 各组小鼠 TTC 染色代表性结果

Fig.4 TTC staining representative results in each group

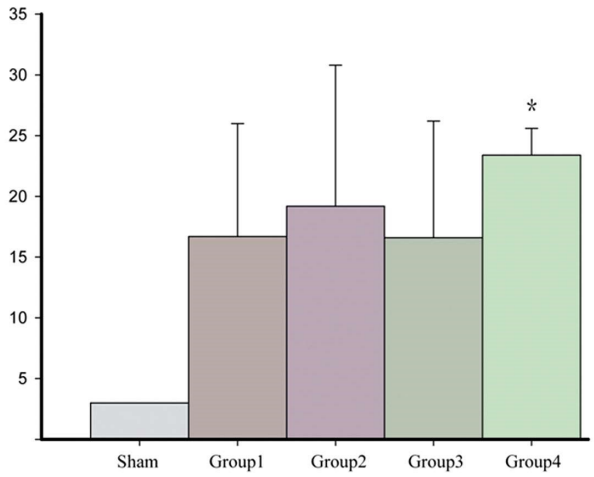

图 5 各组小鼠脑梗死体积百分比及其稳定性比较

Fig.5 The volume percentage and stability of cerebral infarction in each group

注:与 Group1、Group2、Group3 相比,*P<0.05,$\bar{x}\pm s$。

Note: Compared with Group1, Group2, Group3,*P < 0.05($\bar{x}\pm s$).

确性较差;有创伤的如 TTC 染色,经颅多普勒血流监测技术[31-33]和激光散斑成像技术[34-36],TTC 染色法虽然直观,但是染色完成后小鼠也已经被处死,经颅多普勒血流监测技术虽然应用

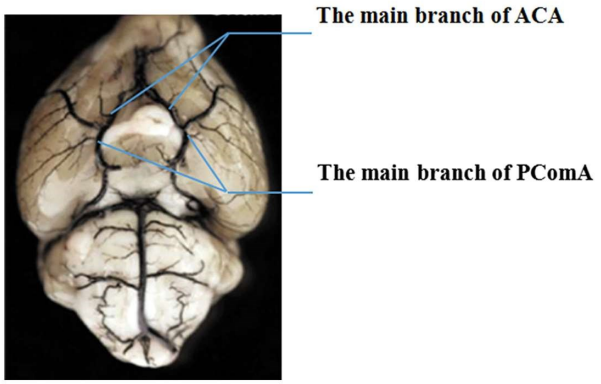

图 6 ACA 起始段分支动脉对纹状体区域的供血代偿,PComA 分支动脉对皮层区域的供血代偿

Fig. 6 ACA branch arteries supply blood to the striatum region, and the PComA branch arteries supply blood to the cortical region

广泛,但是由于小鼠颅内动脉侧枝循环丰富,形成的梗死病灶千差万别,激光散斑成像技术可长时间连续监测颅内血流分布变化,但是该技术需要多点监测血流,应用尚未成熟,且手术完成后即使监测到血流分布不一致也不能再次重新手术,势必造成样本浪费。因此合适的线栓规格和规范的操作步骤才是提高模型成功率及梗死范围稳定性的根本方法,本实验就线栓长短及进栓深度等方面总结出了提高造模成功率的几个关键因素。

大脑中动脉脑血流监测与造模成功率的关系,本实验结果提示通过对小鼠大脑中动脉脑血流监测可以判断术中规格 1、2、3、4 组均能对 MCA 主干形成有效栓塞,但只有规格 4 组造模成功率达到 86.7%,造成规格 1、2、3 组造模成功率偏低的原因可能与侧枝循环形成代偿有关。因此大脑中动脉脑血流监测不能作为评价模型成功与否的主要依据。

线栓的硅胶长度对造模成功率的影响,本实验结果提示规格 4 组造模成功率是各组中最高的达 86.7%,规格 2 组造模成功率仅为 46.7%,规格 2 组与规格 4 组的主要区别在于线栓硅胶的长短,规格 4 组线栓硅胶长度为 3.5 mm 可以将 MCA 与大脑后动脉(posterior cerebral artery,PCA)之间的后交通动脉(posterior communicating artery,PCoA)栓塞,因此在线栓硅胶直径及进栓深度恰当的情况下,线栓硅胶的长度足够栓塞 PCoA 是提高造模成功率的关键。

进栓深度对造模成功率的影响,规格 3 组与规格 4 组的主要区别在于进栓深度的不同。规格 3 组的进栓深度为经典术式中提到的 9 mm,规格 4 组的进栓深度为直至 ACA 前端稍有阻力,因此在线栓硅胶长度及直径恰当的情况下,进栓深度直至 ACA 前端稍有阻力是提高造模成功率的关键。

梗死部位及大小不稳定原因分析,规格 1、3 组常见梗死局

限在皮层,规格 2 组常见梗死局限在纹状体,这两种是最常见的梗死不稳定类型,分析其原因可以发现,规格 1、3 组均未对 ACA 起始段形成有效栓塞,而规格 2 组未能对 PCoA 形成有效栓塞。因此可以判断,ACA 起始段存在对纹状体区域的侧支代偿,而 PComA 的侧支动脉则可以对皮层区域形成代偿(图 6)。

综合以上实验结果可以得出以下结论:首先小鼠大脑中动脉脑血流监测并不能作为评价小鼠脑缺血再灌注模型成功与否的主要依据。其次要提高造模的成功率、提高梗死体积及 NSS 评分的稳定性,至少满足 3 个条件:第一,线栓硅胶的长度要能对 PComA 形成有效栓塞。第二进栓的深度要能对 ACA 起始段形成有效栓塞。第三线栓硅胶的直径的大小要能有效中断血流也是造模成功的关键因素。具体的,对于体重为 20-23 g 的昆明小鼠,采用线栓规格为硅胶直径:0.22 mm,硅胶长度为:3.5 mm,进栓深度:直至 ACA 前端稍有阻力,造模成功率最高,梗死体积以及行为学评分稳定性最好。但是线栓硅胶直径过大势必会造成颅底血管破裂出血,规格 4 组就出现了因颅底动脉破裂出血而导致造模失败的情况,因此要进一步提高小鼠脑缺血再管注模型的成功率还需要根据小鼠体重及颅内血管直径的大小对线栓硅胶的直径作进一步研究。

参 考 文 献(References)

[1] Nag T, Ghosh A. Cardiovascular disease risk factors in Asian Indian population: A systematic review[J]. J Cardiovasc Dis Res, 2013, 4(4): 222-228

[2] 王陇德, 王金环, 彭斌, 等.《中国脑卒中防治报告 2016》概要[J].中国脑血管病杂志, 2017, 14(04): 217-224
Wang Long-de, Wang Jin-huan, Peng Bin, et al. "The Chinese stroke prevention report 2016" profile[J]. Chinese journal of cerebrovascular disease, 2017, 14(04): 217-224

[3] Chapman SN, Mehndiratta P, Johansen MC, et al. Current perspectives on the use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA) for treatment of acute ischemic stroke [J]. Vasc Health Risk Manag, 2014, 10: 75-87

[4] 王梧霖, 史小军, 侯天德, 等. 小鼠脑缺血再灌注模型的构建及条件优化[J].现代生物医学进展, 2010, 10(1): 70-73
Wang Wu-lin, Shi Xiao-jun, Hou Tian-de, et al. Establishment and optimization of mice brain ischemia Reperfusion model [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(1): 70-73

[5] 王春艳, 武连文. 构建大鼠脑缺血再灌注损伤模型的方法[J].吉林医药学院学报, 2016, 37(04): 284-285
Wang Chun-yan, Wu Lian-wen. Build ischemia-reperfusion injury rats model [J]. Journal of Jilin Medical University, 2016, 37 (04): 284-285

[6] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91

[7] Markgraf CG, Kraydieh S, Prado R, et al. Comparative histopathologic consequences of photothrombotic occlusion of the distal middle cerebral artery in Sprague-Dawley and Wistarrats[J]. Stroke, 1993, 24 (2): 286-292; discussion 292-293

[8] 王朗, 卢燕云, 周琴, 等. 小鼠脑缺血再灌注损伤模型的建立及评价[J].海南医学, 2014, 25(20): 2965-2969
Wang Lang, Lu Yan-yun, Zhou Qin, et al. Establishment and evaluation of a murine cerebral ischemia-reperfusion model [J]. Hainan Med J, 2014, 25(20): 2965-2969

[9] Boyko M, Zlotnik A, Gruenbaum BF, et al. An experimental model of focal ischemia using an internal carotid artery approach[J]. J Neurosci Methods, 2010, 193(2): 246-253

[10] 曹霞, 赵玉武. 线栓法复制局灶性脑缺血模型影响因素探讨 [J].中国病理生理杂志, 2000, (02): 62-64
Cao Xia, Zhao Yu-wu. Affecting factors of nylon monofilament induced focal cerebral ischemia in rats [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2000, (02): 62-64

[11] Kawamura S, Li Y, Shirasawa M, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion in rats using an intraluminal thread technique [J]. SurgNeurol, 1994, 41(5): 368-373

[12] Mathews KS, McLaughlin DP, Ziabari LH, et al. Rapid quantification of ischaemic injury and cerebroprotection in brain slices using densitometric assessment of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride staining[J]. J Neurosci Methods, 2000, 102(1): 43-51

[13] 汪丹丹, 王晓敏, 唐艳立, 等. 脑缺血再灌注损伤过程中小胶质细胞向树突状细胞转化的研究[J].现代生物医学进展, 2016, 16(30): 5843-5846
Wang Dan-dan, Wang Xiao-min, Tang Yan-li, et al. The Transformation of Microglia into Dendritic Cells during Cerebral Ischemia Reperfusion Injury [J].Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(30): 5843-5846

[14] 邓之婧, 陈永畅, 柯晶晶, 等. 二氢杨梅素对小鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(03): 299-302
Deng Zhi-jing, Chen Yong-chang, Ke Jing-jing, et al. Protective Effect of Dihydromyricetin on Focal Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Mice [J]. Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology, 2015, 26(3): 299-302

[15] 彭志锋, 王喜英, 杨靖辉. 小鼠脑缺血时自噬相关基因 5 的抗损伤作用[J].中国病理生理杂志, 2016, 32(01):64-68
Peng Zhi-feng, Wang Xi-ying, Yang Jing-hui, et al. Knockdown of Atg5 aggravates cerebral ischemia and reperfusion injury in mice[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2016, 32 (01): 64-68

[16] 谢凡, 樊友凌, 杨明明, 等. 转化生长因子 β 激活激酶 1 介导的细胞自噬在小鼠脑缺血 - 再灌注损伤中的作用[J].临床麻醉学杂志, 2017, 33(02): 167-171
Xie Fan, Ling Fan-you, Yang Ming-ming, et al. Role of TAK1 mediated cell autophagy after cerebral ischemia-reperfusion in rats[J]. J Clin Anesthesiol, 2017, (02): 167-171

[17] 郑超波, 吴炯, 李雅国. 3-methyladenine 下调自噬对小鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J].浙江中西医结合杂志, 2015, 25(06): 553-556
Zheng Chao-bo, Wu Jiong, Li Ya-guo. Effect of Autophagy Down-regulation by 3-methyladenine on Focal Ischemia-Reperfusion Injury in Mice[J]. Zhejiang JITCWM, 2015, 25(6): 553-556

[18] 葛建彬, 卢红建, 宋新建, 等. 枸杞多糖对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其抗氧化应激的机制研究[J].中风与神经疾病杂志, 2016, 33(09): 790-794
Ge Jian-bin, Lu Gong-jian, Song Xin-jian, et al. Neuroprotection of LBP on a mouse model of transient focal cerebral ischemia and its protective mechanisms of inhibiting oxidative stress [J]. J Apoplexy

and Nervous Diseases, 2016, 33(9): 790-794

[19] 邱咏园, 唐映红, 王蓓, 等. 黄芪和三七 4 种有效成分配伍对小鼠脑缺血再灌注早期抗氧化应激物质活性的影响[J].中华中医药杂志, 2014, 29(06): 1940-1943
Qiu Yong-yuan, Tang Ying-hong, Wang Bei, et al. Influence of compatibility of four active components of astragalus and notoginseng on the active substances of anti-oxidative stress in the early stage of cerebral ischemiareperfusion of mice [J]. CJTCMP, 2014, 29 (6): 1940-1943

[20] 卢龙, 贺伟峰, 王益, 等. 干细胞因子联合抗白细胞介素 17A 抗体对小鼠脑缺血预后的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(05): 455-459
Lu Long, He Wei-feng, Wang Yi, et al. Effect of stem cell factor combined with anti-interleukin 17A antibody on prognosis of cerebral ischemia in mice [J]. Journal of third military medical university, 2017, 33 (05): 455-459

[21] 朱晓飚, 余资江, 孙宝飞, 等. NF-κB 信号通路在小鼠脑缺血再灌注细胞凋亡中的作用 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(06): 484-488
Zhu Xiao-die, Yu Zi-jiang, Sun Bao-fei, et al. The effect of NF-κB signaling pathway on apoptosis in cerebral ischemia reperfusion injury in mice[J]. J Apoplexy and Nervous Diseases, 2016 (6): 484-488

[22] 司艺玲, 张金英, 邓子辉, 等. 瘦素对小鼠脑缺血 / 再灌注损伤神经元凋亡的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2016, 32 (04): 305-309+389
Si Yi-ling, Zhang Jing-ying, Deng Zi-hui, et al. The effect of leptin on neuron apoptosis in mice with cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Chin J ApplPhysiol, 2016, 32(4): 305-309+389

[23] 陈武, 李毅, 段发兰, 等. 低温联合褪黑素降低小鼠局灶性脑缺血再灌注损伤[J].湖北医药学院学报, 2017, 36(01): 1-5+7
Chen Wu, Li Yi, Duan Fa-lan, et al. Hypothermia Combined with Melatonin Decreases Reperfusion Injuries of Mouse Focal Cerebral Ischemia[J]. J HBUM, 2017, 4(01): 1-5 + 7

[24] 郭辉, 陶蕾, 孙美艳, 等. 异氟烷预处理对小鼠脑缺血再灌注后缺血半暗带炎性小体 NALP3 表达的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(23): 4467-4470+4480
Guo Hui, Tao Lei, Sun Mei-yan, et al. Effects of Lsoflurane Preconditioning on the Expressinon of NALP3 Inflammasomein Ischemic Penumbra following Cerebral Ischemia-reperfusion in Mice [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(23): 4467-4470 + 4480

[25] 补娟, 赵宗峰, 王慧琴, 等. 刺槐素的不同给药时间对小鼠局灶性脑缺血的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23(04): 263-266
Bu Juan, Zhao Zong-feng, Wang Hui-qin, et al. Time dependent effect of acacetin on ischemia and reperfusion injury in mice [J]. Stroke and Nervous Diseases, 2016, 23(4): 263-266

[26] 颜娟, 郑茂东, 崔玉环, 等. 牡荆苷对脑缺血再灌注损伤小鼠脑组织能量代谢的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(05): 26-29
Yan Juan, Zheng Mao-dong, Cui Yu-huan, et al. Vitex glycosides on cerebral ischemia reperfusion injury in mice brain energy metabolism influence[J]. Shandong Medicine Journal, 2017, 57(05): 26-29

[27] Gregory SG, Sekhon M, Schein J, et al. A physical map of the mouse genome[J]. Nature, 2002, 418(6899): 743-750

[28] 冯乐霄, 陈涛, 刘文博, 等. Homer1a 基因敲除对小鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的作用[J].现代生物医学进展, 2015, 15(09): 1613-1618
Feng Le-xiao, Chen Tao, Liu Wen-bo, et al. Effect of Homer1a Knockout on Ischemia Reperfusion Brain Injury induced by Middle Cerebral Artery Ischemia Reperfusion Model in Mice [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(9): 1613-1618

[29] 王辉, 王蓉, 何娅, 等. 大鼠脑梗死模型神经行为学评价的可靠性探讨[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(06): 649-651
Wang Hui, Wang Rong, He Ya, et al. The reliability of behavioral testing in experimental rats model of ischemia stroke [J]. Journal of medicine, shaanxi 2015, 44(6): 649-651

[30] 刘家兰, 邓礼娟, 原欢欢, 等. 小鼠局灶性脑缺血模型行为学指标相关性研究[J].中国药理学通报, 2012, 28(03): 430-435
Liu Jia-lan, Deng Li-juan, Yuan Huan-huan, et al. Correlation between behavioral indicators in a mousemodel of focal cerebral ischemia[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2012, 28(03): 430-435

[31] 杨彬, 余丽娟, 王佳, 等. 激光多普勒血流仪优化大鼠全脑缺血再灌注模型[J].中国老年学杂志, 2014, 34(01): 119-122
Yang Bin, Yu Li-juan, Wang Jia, et al. Laser Doppler flowmetry optimized the rat model of global cerebral ischemia-reperfusion [J]. Chinese journal of gerontology, 2014 (01): 119-122

[32] Harada H, Wang Y, Mishima Y, et al. A novel method of detecting rCBF with laser-Doppler flowmetry without cranial window through the skull for a MCAO rat model[J]. Brain Res Brain Res Protoc, 2005, 14(3): 165-170

[33] 赵瑾, 苑琳, 王驭龙, 等. 线栓法复制昆明小鼠局灶性脑缺血再灌注模型的稳定性研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(07): 1450-1452+1456
Zhao Jin, Yuan Lin, Wang Yu-long, et al. Stability of cerebral focal ischemia /reperfusion model induced by monofilament in Kunming mice[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2011, 27(7): 1450-1452 +1456

[34] Wood T, Smit E, Maes E, et al. Monitoring of cerebral blood flow during hypoxia-ischemia and resuscitation in the neonatal rat using laser speckle imaging[J]. Physiol Rep, 2016, 4(7): 1-14

[35] Zhang Q, Zhang L, Yang X, et al. The effects of exercise preconditioning on cerebral blood flow change and endothelin-1 expression after cerebral ischemia in rats [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(6): 1696-1702

[36] 谢跃武, 张芳, 郭岩. 小鼠大脑中动脉栓塞模型脑血流量与梗死体积相关性分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, (05): 501-506
Xie Yue-wu, Zhang Fang, Guo Yan. Correlation between cerebral blood flow and infarct volume of the middle cerebral artery occlusion in mice[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2017, (5): 501-506