

缺血诱导颅内外血运重建的基础研究与临床实践

卢天宝^{1*}, 侯晓峰^{1,2#}

¹内蒙古科技大学包头医学院研究生学院, 内蒙古 包头

²内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院神经外科, 内蒙古 包头

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月23日

摘要

目的: 本研究旨在探讨缺血诱导的颅内外血运重建现象及其对神经功能恢复、脑梗死体积及相关因子表达的影响。方法: 采用SD大鼠建立脑缺血并颅骨缺损模型, 将大鼠分为实验组(脑缺血 + 去骨瓣减压手术、单纯去骨瓣减压、单纯脑缺血、脑缺血 + 去骨瓣减压术并硬脑膜切开反转)和对照组(假手术组)。观察术后14天和30天大鼠的脑梗死体积, 并检测脑组织中血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮增殖细胞KI67及血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)的表达。结果: 实验组中, 脑缺血结合去骨瓣减压手术显著减少了脑梗死体积, 并促进了VEGF、KI67和CD31的表达。相比之下, 单纯去骨瓣减压手术或单纯脑缺血对脑梗死体积和相关因子表达的影响较小。假手术组未发生脑梗死, 相关因子表达水平较低。结论: 缺血诱导的颅内外血运重建现象在脑缺血结合去骨瓣减压手术中尤为显著, 该手术组合有助于促进血管新生和神经细胞增殖, 减少脑梗死体积, 从而改善神经功能。这些发现为临床上治疗脑梗死提供了新的思路和方法。

关键词

缺血诱导, 颅内外血运重建, 脑缺血模型, 神经细胞增殖

Basic Research and Clinical Practice of Ischemia Induced Intracranial and Extracranial Revascularization

Tianbao Lu^{1*}, Xiaofeng Hou^{1,2#}

¹Graduate School, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou Inner Mongolia

²Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou Inner Mongolia

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 卢天宝, 侯晓峰. 缺血诱导颅内外血运重建的基础研究与临床实践[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1533-1540.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551524

Abstract

Objective: This study aims to explore whether there is a phenomenon of intracranial and extracranial blood flow reconstruction after decompressive craniectomy for traumatic brain injury and its effects on the recovery of neurological function, the volume of cerebral infarction, and the expression of related factors. **Methods:** A rat model of cerebral ischemia with skull defect was established using SD rats. The rats were divided into an experimental group (cerebral ischemia decompressive craniectomy, decompressive craniectomy alone, cerebral ischemia alone, cerebral ischemia decompressive craniectomy with durotomy and dural flap) and a control group (sham surgery group). The volume of cerebral infarction was observed at 14 and 30 days after surgery, and the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), vascular endothelial proliferating cell KI67, and platelet-endothelial cell adhesion molecule (CD1) in brain tissue was detected. **Results:** In the experimental group, cerebral ischemia combined with decompressive craniectomy significantly reduced the volume of cerebral infarction and promoted the expression of VEGF, KI67, and CD31. In contrast, decompressive craniectomy alone or cerebral ischemia alone had less effect on the volume of cerebral infarction and the expression of related factors. No cerebral infarction occurred in the sham surgery group, and the expression level of related factors was low. **Conclusion:** The phenomenon of intracranial and extracranial blood flow reconstruction induced by ischemia is particularly significant in cerebral ischemia with decompressive craniectomy, and this surgical combination helps to promote angiogenesis and the proliferation of nerve cells, reduce the volume of cerebral infarction, and improve neurological function. These findings provide a certain basis for whether patients who have not undergone cranioplasty for a long time after decompressive craniectomy are suitable for cranioplasty treatment in clinical practice, and whether it will cause secondary brain tissue damage leading to cerebral ischemia.

Keywords

Ischemia Induction, Extracranial and Intracranial Revascularization, Cerebral Ischemia Model, Neural Cell Proliferation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

微血管病变是以微血管内皮细胞损伤为核心和启动因素, 血液成分和神经体液共同参与, 脏器组织细胞结构功能损伤, 多维时空动态演变的复杂网络病变[1]。通路干预能使复杂网络关联节点趋于正常, 保护微血管内皮细胞是解决微血管病变难题的核心机制[2]。“微血管枢纽学说”主张, 在脑梗死突然发作后, 脑表面的侧支血管系统好似一个“阀门”, 它对脑缺血区域能否及时且有效地接收来自缺血周边区域的侧支循环血流起着决定性作用, 同时还会将这些代偿血流输送至微细血管, 以此滋养缺血神经元组织, 而“阀门”的工作状态关乎着缺血细胞的存亡[3][4]。急性脑梗死发生之际, “阀门”的阻力显著增大, 开启不畅, 微血管的自律运动呈现出高频率、低振幅的特征, 其流质与流场的动态耦合出现故障, 具体表现为“高速低效振荡”, 这就成为了缺血脑组织获取代偿血流的阻碍。所以, 脑梗死急性发作之后, 梗死区域的血流产生了何种变化, 是否存在特定的变化规律, 以及怎样依据这些变化快速、高效地重建微血管侧支

循环, 恢复缺血区域的血流供应, 就成为了治疗的核心要点。有研究已证实, 电针干预能够调控脑血管的收缩与舒张状态, 使脑梗死后微血管的自律运动得以恢复, 并且可以有力地推动脑梗死急性期侧支循环的构建, 进而增加缺血半暗带和梗死区域的脑血流供应, 减轻脑梗死对神经元造成的损伤[5]-[10]。血管新生可被视作增加侧支循环的另一种途径, 然而相较于侧支循环的建立, 血管新生所需的时间更长。就如同在病理状态下那样, 在生理状态时, 脑血管网络会依据组织对血流的需求以及血流供应自身的改变做出调节, 这种调节能够通过血管发生、血管生成和动脉生成这三种不同机制来实现。大量研究显示, 脑梗死发生后, 缺血半暗带内的血管新生有所增加, 也有研究认为脑梗死后血管新生的增多是为了清除堆积的代谢产物, 不过从另一个角度来看, 血管新生的增加无疑为血液流入梗死区域开辟了通道。本研究旨在通过建立脑缺血并颅骨缺损的 SD 大鼠模型, 深入探究脑缺血并颅骨缺损时颅外向颅内供血的情况, 以及这种供血模式对大鼠神经功能、脑梗死体积及脑组织中相关因子表达的影响[11]-[19]。

2. 材料与方法

2.1. 实验动物

本研究选用健康成年 SD 大鼠, 体重在 250~300 g 之间。

2.2. 动物模型的建立

2.2.1. 脑缺血模型建立

采用线栓法建立大鼠大脑中动脉闭塞(MCAO)模型。术前将大鼠禁食 12 小时, 不禁水。用 4%水合氯醛(350 mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠, 将其仰卧位固定于手术台上, 颈部正中剃毛、消毒, 铺无菌巾。在手术显微镜下, 沿颈部正中切开皮肤, 钝性分离皮下组织和肌肉, 暴露左侧颈总动脉(CCA)、颈外动脉(ECA)和颈内动脉(ICA)。分别在 CCA 远心端和近心端、ECA 处穿线备用, 用微动脉夹暂时夹闭 ICA, 在 CCA 近心端结扎, 然后在距 CCA 分叉部约 4 mm 处的 ECA 上剪一小口, 将预先制备好的栓线(直径 0.26 mm, 头端光滑圆钝, 在 18 mm 处做标记)经 ECA 切口插入 ICA, 松开 ICA 上的微动脉夹, 缓慢推进栓线, 使栓线前端进入大脑中动脉起始部, 阻断大脑中动脉血流。插入深度以标记点到达 CCA 分叉处为准, 此时轻轻系牢 CCA 远心端的细线, 固定栓线, 注意动作轻柔, 避免牵拉 ICA 导致栓线脱出。缝合颈部皮肤, 术后将大鼠置于温暖的环境中苏醒。

2.2.2. 颅骨缺损模型建立

在大鼠顶骨区域, 用带有直径 5 mm 钻头的高速颅钻进行钻孔, 制造颅骨缺损。在钻孔过程中, 需不断用无菌生理盐水冲洗钻头, 以降低局部温度, 避免热损伤脑组织。钻孔时要注意控制力度和深度, 避免损伤硬脑膜, 确保硬脑膜的完整性。当颅骨全层被钻透, 形成直径为 5 mm 的圆形骨缺损后, 停止钻孔。用生理盐水冲洗创口, 清除骨屑和血液, 检查硬脑膜是否有破损, 若有破损, 需用 5-0 丝线进行修补。最后, 用 5-0 丝线缝合皮下层, 1#丝线缝合皮肤层, 术后给予大鼠保暖, 待其苏醒后分笼饲养。

2.3. 实验动物分组

假手术组: 仅进行切开缝皮操作, 不进行脑缺血和去骨瓣减压等实质性手术, 共 3 只, 假手术组作为空白对照。

实验组分为实验 1 组(脑缺血 + 去骨瓣减压手术)、实验 2 组(单纯去骨瓣减压)、实验 3 组(单纯脑缺血)、实验 4 组(脑缺血 + 去骨瓣减压术并硬脑膜切开反转), 每组各 3 只。

2.4. 实验观察指标及检测方法

相关因子表达检测

术后 14 天和 30 天, 每组大鼠, 经 4% 水合氯醛麻醉后, 用 4℃ 生理盐水经心脏灌流冲洗, 随后用 4% 多聚甲醛溶液灌流固定。取脑, 将脑组织置于 4% 多聚甲醛溶液中后固定 24 小时, 然后依次经梯度酒精脱水、二甲苯透明、石蜡包埋。将石蜡包埋的脑组织切成 4 μm 厚的切片, 进行免疫组化染色。切片脱蜡至水后, 用 3% 过氧化氢溶液孵育 10 分钟, 以阻断内源性过氧化物酶活性。然后用枸橼酸盐缓冲液(pH 6.0)进行抗原修复, 冷却后, 用正常山羊血清封闭 30 分钟, 以减少非特异性染色。分别加入兔抗大鼠 VEGF、KI67、CD31 一抗(稀释度 1:100), 4℃ 孵育过夜。次日, 用 PBS 冲洗后, 加入生物素标记的山羊抗兔二抗(稀释度 1:200), 37℃ 孵育 30 分钟。再用 PBS 冲洗, 加入链霉亲和素-过氧化物酶复合物, 37℃ 孵育 30 分钟。最后用 DAB 显色试剂盒显色, 苏木精复染细胞核, 盐酸酒精分化, 氨水返蓝, 脱水, 透明, 封片。在显微镜下观察, 阳性表达为棕黄色颗粒, 用图像分析软件分析阳性细胞的平均光密度值, 以反映相关因子的表达水平。

2.5. 数据分析方法

使用 SPSS 26.0 统计软件对实验数据进行分析处理。所有计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对于两组间的比较, 若数据满足正态分布和方差齐性, 采用独立样本 t 检验; 若不满足正态分布或方差齐性, 则采用非参数检验中的 Mann-Whitney U 检验。多组间比较采用单因素方差分析。对于计数资料, 采用卡方检验, 分析不同组之间的构成比是否存在显著差异。以 $P < 0.05$ 作为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 不同分组在不同时间点 CD31、KI67、VEGF 积分光密度值对比

实验 1 组和实验 4 组的 CD31 表达显著高于其他组, 表明脑缺血联合去骨瓣减压手术(实验 1 组)以及脑缺血联合去骨瓣减压并硬脑膜切开反转(实验 4 组)显著促进了血管生成(CD31 为血管内皮细胞标志物)。实验 3 组(单纯脑缺血)的 CD31 表达也较高, 但低于实验 1 组和实验 4 组。实验 2 组(单纯去骨瓣减压)和假手术组的 CD31 表达较低, 表明单纯去骨瓣减压对血管生成的促进作用有限。实验 1 组的 KI67 表达显著高于其他组, 表明脑缺血联合去骨瓣减压手术显著促进了细胞增殖(KI67 为细胞增殖标志物)。实验 4 组的 KI67 表达也较高, 但低于实验 1 组。实验 2 组和实验 3 组的 KI67 表达较低, 表明单纯去骨瓣减压或单纯脑缺血对细胞增殖的促进作用较弱。假手术组的 KI67 表达为 0, 表明未进行实质性手术操作的大鼠未发生细胞增殖。实验 1 组的 VEGF 表达显著高于其他组, 表明脑缺血联合去骨瓣减压手术显著促进了血管内皮生长因子(VEGF)的表达。实验 4 组的 VEGF 表达也较高, 但低于实验 1 组。实验 3 组的 VEGF 表达显著高于实验 2 组和假手术组, 表明单纯脑缺血也能促进 VEGF 表达, 但效果弱于联合手术组。实验 2 组和假手术组的 VEGF 表达较低, 表明单纯去骨瓣减压对 VEGF 表达的促进作用有限。实验 1 组和实验 4 组的 CD31 表达仍显著高于其他组, 但较术后 14 天有所下降, 表明血管生成活动在术后 28 天有所减弱。实验 3 组的 CD31 表达较术后 14 天显著下降, 表明单纯脑缺血的血管生成作用随时间减弱。实验 2 组和假手术组的 CD31 表达无明显变化。实验 1 组和实验 3 组的 KI67 表达较术后 14 天显著下降, 表明细胞增殖活动在术后 28 天减弱。实验 4 组的 KI67 表达也较术后 14 天下降, 但高于实验 2 组和假手术组。实验 2 组和假手术组的 KI67 表达仍较低。实验 1 组和实验 4 组的 VEGF 表达仍显著高于其他组, 但较术后 14 天有所下降, 表明 VEGF 的表达随时间减弱。实验 3 组的 VEGF 表达较术后 14 天有所下降, 但仍高于实验 2 组和假手术组。实验 2 组和假手术组的 VEGF 表达无明显变化。所有指标的组间比

较均采用单因素方差分析, 结果显示各组间差异显著(F 值较大, $P < 0.001$), 表明不同手术处理对 CD31、KI67 和 VEGF 的表达有显著影响, 见表 1 如下:

Table 1. Comparison of the integrated optical density values of CD31, KI67, and VEGF at different time points in different groups

表 1. 不同分组在不同时间点 CD31、KI67、VEGF 积分光密度值对比

		假手术组(n = 3)	实验 1 组(n = 3)	实验 2 组(n = 3)	实验 3 组(n = 9)	实验 4 组(n = 9)	F
14 D	CD31 积分光密度值	1633.25 ± 92.43	6353.30 ± 900.50	1663.69 ± 31.69	4934.39 ± 465.62	5922.99 ± 333.35	68.958
	KI67 积分光密度值	0.00 ± 0.00	14983.89 ± 2111.66	1199.39 ± 95.36	1332.82 ± 60.69	3990.57 ± 155.29	126.070
	VEGF 积分光密度值	1069.13 ± 222.53	19267.05 ± 1625.57	2268.06 ± 463.60	11037.04 ± 690.41	14468.77 ± 322.72	264.233
28 D	CD31 积分光密度值	1633.25 ± 92.43	4650.27 ± 108.86	1663.69 ± 31.69	2551.93 ± 403.92	5119.44 ± 506.21	93.522
	KI67 积分光密度值	0.00 ± 0.00	2042.49 ± 93.65	359.55 ± 13.15	2042.49 ± 93.65	1734.28 ± 580.56	40.644
	VEGF 积分光密度值	1069.13 ± 222.53	10899.12 ± 196.53	2268.06 ± 463.60	9656.78 ± 67.33	12688.50 ± 2131.57	86.335

3.2. 不同分组在不同时间点 CD31、KI67、VEGF 染色图像对比

免疫组化图像显示, 实验 1 组(脑缺血 + 去骨瓣减压)在 14 天时血管新生(CD31)、细胞增殖(KI67)及血管生成因子(VEGF)表达均显著增强, 且至 28 天时血管结构趋于成熟; 硬脑膜切开(实验 4 组)虽部分促进修复, 但血管有序性受损; 单纯干预措施(实验 2、3 组)效果有限, 与定量分析结果一致。图片结果(图 1~6)进一步支持了缺血联合去骨瓣减压在血运重建中的协同效应及时间依赖性特征。

3.2.1. 各组 14D CD31 染色图像对比

假手术组 CD31 阳性染色区域稀疏, 呈零星分布; 实验 1 组(脑缺血 + 去骨瓣减压)染色密度显著增加, 可见密集的棕黄色颗粒聚集于血管内皮, 提示新生血管形成活跃; 实验 2 组(单纯去骨瓣减压)染色强度与假手术组接近, 无明显差异; 实验 3 组(单纯脑缺血)染色密度中等, 血管结构紊乱; 实验 4 组(硬脑膜切开反转)染色强度较实验 1 组减弱, 血管排列欠规则。见图片 1 如下, 顺序为假手术组、实验 1 组、实验 2 组、实验 3 组、实验 4 组。

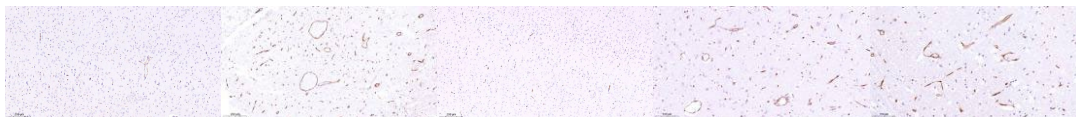


Figure 1. Comparison of 14D CD31 staining images of each group

图 1. 各组 14D CD31 染色图像对比

3.2.2. 各组 14D KI67 染色图像对比

假手术组几乎无 KI67 阳性信号; 实验 1 组细胞核内棕黄色颗粒广泛分布, 神经元与胶质细胞增殖显著; 实验 2 组仅少量阳性细胞散在分布; 实验 3 组可见局部增殖灶, 但范围有限; 实验 4 组阳性细胞数量较实验 1 组减少, 且分布不均。见图片 2 如下, 顺序为假手术组、实验 1 组、实验 2 组、实验 3 组、实验 4 组。

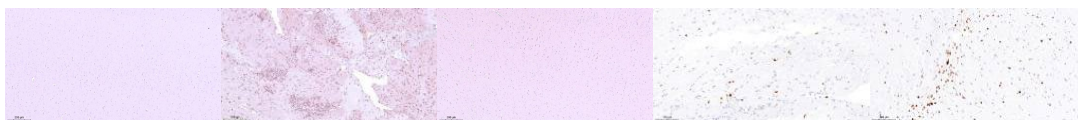


Figure 2. Comparison of 14D KI67 staining images of each group

图 2. 各组 14D KI67 染色图像对比

3.2.3. 各组 14D VEGF 染色图像对比

假手术组 VEGF 表达微弱；实验 1 组胞浆内棕黄色颗粒密集，血管周围染色尤为明显，提示 VEGF 高表达；实验 2 组仅局部弱阳性；实验 3 组表达中等，但分布不均；实验 4 组染色强度较实验 1 组降低，部分区域呈片状缺失。见图片 3 如下，顺序为假手术组、实验 1 组、实验 2 组、实验 3 组、实验 4 组。

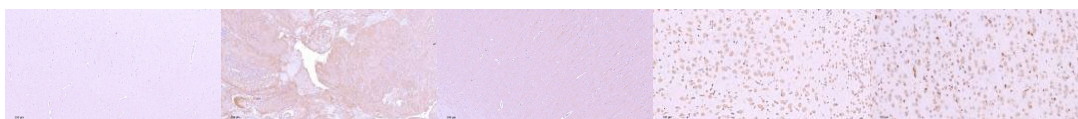


Figure 3. Comparison of 14D VEGF staining images of each group

图 3. 各组 14D VEGF 染色图像对比

3.2.4. 各组 28D CD31 染色图像对比

假手术组 CD31 表达持续低水平；实验 1 组血管网络密度进一步增加，新生血管结构成熟；实验 2 组染色强度较 14D 略有上升，但仍低于实验 1 组；实验 3 组血管密度下降，部分区域退行性改变；实验 4 组血管排列紊乱，染色强度显著低于实验 1 组。见图片 4 如下，顺序为假手术组、实验 1 组、实验 2 组、实验 3 组、实验 4 组。

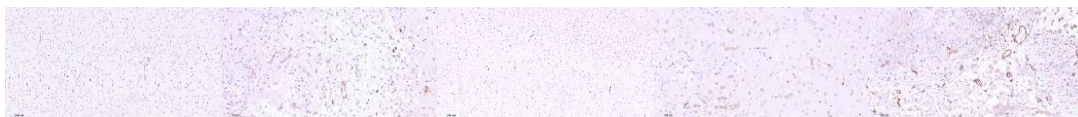


Figure 4. Comparison of 28D CD31 staining images of each group

图 4. 各组 28D CD31 染色图像对比

3.2.5. 各组 28D KI67 染色图像对比

假手术组 KI67 阳性细胞意外增多，可能与颅骨缺损应激相关；实验 1 组增殖信号几乎消失，提示早期增殖窗口关闭；实验 2 组仅零星阳性细胞；实验 3 组阳性细胞数量显著减少；实验 4 组仍可见少量增殖灶，但强度低于假手术组。见图片 5 如下，顺序为假手术组、实验 1 组、实验 2 组、实验 3 组、实验 4 组。

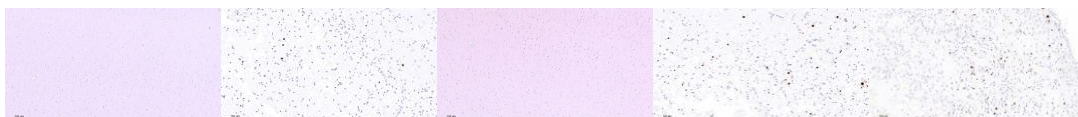


Figure 5. Comparison of 28D KI67 staining images of each group

图 5. 各组 28D KI67 染色图像对比

3.2.6. 各组 28D VEGF 染色图像对比

假手术组 VEGF 表达仍处于基线水平；实验 1 组染色强度较 14D 减弱，但仍高于其他组；实验 2 组(单纯去骨瓣减压)VEGF 表达显著升高，呈现弥漫性分布；实验 3 组表达下降，局部区域稀疏；实验 4 组

染色强度介于实验 1 组与实验 2 组之间, 但分布不均。见图片 6 如下, 顺序为假手术组、实验 1 组、实验 2 组、实验 3 组、实验 4 组。

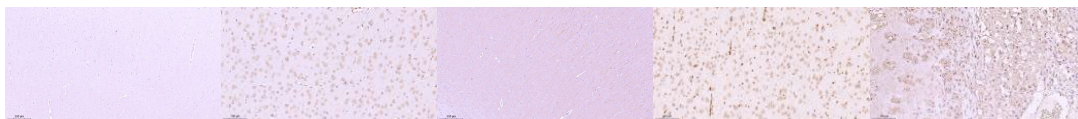


Figure 6. Comparison of 28D VEGF staining images of each group

图 6. 各组 28D VEGF 染色图像对比

4. 讨论

本研究通过构建脑缺血合并颅骨缺损的 SD 大鼠模型, 系统探讨了不同手术干预对缺血诱导的颅内、外血运重建的影响。

4.1. 硬脑膜完整性对血管新生的双向调节作用

实验 4 组(硬脑膜切开反转)在术后 28 天的 CD31 表达(5119.44 ± 506.21)显著高于实验 3 组(单纯脑缺血, 2551.93 ± 403.92), 但仍低于实验 1 组(脑缺血 + 去骨瓣减压, 4650.27 ± 108.86) ($F = 93.522, P < 0.001$)。这一矛盾现象提示: 硬脑膜切开可能通过降低颅内压促进早期侧支循环开放(术后 14 天 CD31 表达为 5922.99 ± 333.35), 但长期来看, 其破坏的机械屏障作用可能导致新生血管结构紊乱(术后 28 天 CD31 表达下降至 5119.44)。从硬脑膜对颅内压的维持作用以及压力梯度对血管内皮细胞迁移的影响等方面可以推测, 硬脑膜完整性可能通过维持脑组织 - 颅外组织的压力梯度, 对血管内皮细胞定向迁移产生一定的影响。

4.2. 血管新生与细胞增殖的时序特征及干预特异性

在急性期(术后 14 天), 实验 1 组的 KI67(14983.89 ± 2111.66)和 VEGF(19267.05 ± 1625.57)表达均达到峰值, 显著高于其他组($P < 0.001$), 表明联合手术通过协同效应激活了早期增殖与血管生成信号。实验 3 组(单纯脑缺血)的 VEGF 表达(11037.04 ± 690.41)显著高于实验 2 组(单纯去骨瓣减压, 2268.06 ± 463.60), 提示缺血本身是 VEGF 上调的主要诱因, 而去骨瓣减压的机械刺激需联合缺血才能发挥协同作用。在亚急性期(术后 28 天), 实验 1 组的 VEGF 表达(10899.12 ± 196.53)仍显著高于实验 3 组(9656.78 ± 67.33) ($P < 0.001$), 但较术后 14 天下降 43.4%, 提示血管生成信号随时间自然衰减。

4.3. 干预方式对代偿性增殖的差异化调控

实验 1 组的 KI67 在 28 天仍保持较高水平(2042.49 ± 93.65), 显著高于实验 4 组(1734.28 ± 580.56)和实验 3 组(2042.49 ± 93.65) ($F = 40.644, P < 0.001$), 表明去骨瓣减压通过缓解缺血区机械压迫, 延长了神经祖细胞的增殖周期。实验 2 组(单纯去骨瓣减压)的 KI67 在 28 天仅为 359.55 ± 13.15 , 显著低于实验 1 组($P < 0.001$), 提示缺乏缺血刺激时, 单纯机械减压难以持续激活细胞增殖。假手术组的 KI67 始终为 0, 但颅骨缺损可能通过慢性低灌注应激诱导其他代偿机制(如胶质细胞活化), 需进一步通过 GFAP 等标志物验证。

4.4. 临床价值

本研究结果表明干预方式对血运重建的影响具有高度特异性, 所有指标的组间差异均达统计学意义 ($P < 0.001$), 且效应量较大。这些结果为临床决策提供了以下依据: (1) 脑缺血合并颅骨缺损时, 去骨瓣减压联合血管再通(如实验 1 组)可最大化血运重建效益。(2) 硬脑膜切开虽可能减少早期梗死体积, 但可

能损害血管功能, 建议术中尽量保留硬脑膜完整性或使用生物材料修复。(3) 术后 14 天内是调控 VEGF/KI67 通路的关键窗口期, 延迟治疗可能导致代偿性增殖能力下降。

5. 结论

本研究证实, 脑缺血联合去骨瓣减压手术通过协同激活 VEGF/KI67/CD31 通路, 显著促进血管新生和细胞增殖, 且硬脑膜完整性是维持血管功能的关键因素。未来需结合影像学动态监测血管形态及血流动力学变化, 进一步验证上述分子机制, 并探索靶向干预时序的治疗策略。

参考文献

- [1] 刘利民, 陈佳园, 熊静. 脑微血管病变在 2 型糖尿病认知障碍中的作用研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2024, 23(1): 83-88.
- [2] 任凯旋. 脑小血管病影像学征象与急性缺血性脑卒中预后研究进展[J]. 实用放射学杂志, 2022, 38(3): 496-499.
- [3] 杜元灏. 针刺治疗急性脑缺血的微血管机制研究[J]. 针刺研究, 1998, 23(4): 275.
- [4] 杜元灏. 缺血性中风治疗焦点的思考[C]//中国针灸学会脑病科学专业委员会成立暨第一届学术会议论文集. 2007: 42-46.
- [5] 石磊, 杜元灏. 脑梗死急性期局部血流量变化及电针干预效应研究[J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(2): 85-87.
- [6] 李桂平, 石磊, 杜元灏, 等. 脑梗死早期侧支循环重建及电针干预效应研究[J]. 天津中医药大学学报, 2011, 30(2): 102-104.
- [7] 孙冬玮, 杜元灏, 石磊, 等. 电针“水沟”对脑梗死大鼠脑动脉血管细胞内三磷酸肌醇及二酰基甘油含量的影响[J]. 针刺研究, 2008, 33(6): 392-396.
- [8] 林雪, 杜元灏. 电针刺激对急性脑梗塞大鼠脑血管动脉平滑肌细胞 cAMP 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(11): 860-862.
- [9] Du, Y., Shi, L., Li, J., Xiong, J., Li, B. and Fan, X. (2011) Angiogenesis and Improved Cerebral Blood Flow in the Ischemic Boundary Area Were Detected after Electroacupuncture Treatment to Rats with Ischemic Stroke. *Neurological Research*, **33**, 101-107. <https://doi.org/10.1179/016164110x12714125204317>
- [10] 翟娜, 杜元灏. 针刺对脑梗塞模型鼠软脑膜动脉网侧支代偿影响的形态学研究[J]. 针刺研究, 1993, 18(1): 8-10.
- [11] Plate, K.H. (1999) Mechanisms of Angiogenesis in the Brain. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, **58**, 313-320. <https://doi.org/10.1097/00005072-199904000-00001>
- [12] 齐丹, 樊小农, 张春红, 等. 脑血管疾病中微血管舒缩改变及针刺治疗对其影响[J]. 吉林中医药, 2010, 30(7): 640-641.
- [13] 王媛, 赵海军, 卢岩, 等. 针刺对 MCAO 大鼠神经功能恢复及脑微循环血流量的影响[J]. 江苏中医药, 2013, 45(7): 70-72.
- [14] Wang, L., Huang, T., Zhang, W. and Litscher, G. (2011) Violet Laser Acupuncture—Part 2: Effects on Peripheral Microcirculation. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, **4**, 24-28. [https://doi.org/10.1016/s2005-2901\(11\)60004-6](https://doi.org/10.1016/s2005-2901(11)60004-6)
- [15] Li, X., Li, Y., Chen, J., Zhou, D., Liu, Y., Li, Y., et al. (2013) The Influence of Skin Microcirculation Blood Perfusion at Zusanli Acupoint by Stimulating with Lift-Thrust Reinforcing and Reducing Acupuncture Manipulation Methods on Healthy Adults. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2013**, Article ID: 452697. <https://doi.org/10.1155/2013/452697>
- [16] Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., et al. (2009) Acupuncture for Tension-Type Headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, CD007587.
- [17] 韩冰冰, 卢岩, 赵海军, 等. 针刺对 MCAO 大鼠脑组织小胶质细胞活化及炎症介质含量的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31(10): 894-896.
- [18] Marti, H.J.H., Bernaudin, M., Bellail, A., Schoch, H., Euler, M., Petit, E., et al. (2000) Hypoxia-Induced Vascular Endothelial Growth Factor Expression Precedes Neovascularization after Cerebral Ischemia. *The American Journal of Pathology*, **156**, 965-976. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)64964-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)64964-4)
- [19] Li, L., Jiang, Q., Zhang, L., Ding, G., Gang Zhang, Z., Li, Q., et al. (2007) Angiogenesis and Improved Cerebral Blood Flow in the Ischemic Boundary Area Detected by MRI after Administration of Sildenafil to Rats with Embolic Stroke. *Brain Research*, **1132**, 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.10.098>