

# 视网膜动脉阻塞的动物模型研究进展

王玥丹 李莹 冯佳卿 肖璇 杨安怀

【中图分类号】 R774.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)04-0409-05  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.04.018

视网膜动脉阻塞(Retinal artery occlusion, RAO)是一种血管闭塞性视网膜疾病,与脑卒中和心血管事件的高风险相关,它可导致急性视力丧失,超过 80% 的患者受影响的眼睛会出现永久性功能性视力障碍。根据受影响的血管和闭塞的持续时间,RAO 涵盖不同类型,包括视网膜中央动脉闭塞(Central retinal artery occlusion, CRAO)、视网膜分支动脉闭塞(Branch retinal artery occlusion, BRAO)、眼动脉闭塞(Ophthalmic artery occlusion, OAO)和短暂性单眼视力丧失(Transient monocular vision loss, TMVL)<sup>[1]</sup>。急性 RAO 的发病率为 1~2/10 万人,在老年人中患病率较高,可达 1/1 万人<sup>[2]</sup>。控制高血压病、糖尿病、血脂异常和急性冠状动脉综合征等危险因素对于预防 RAO 及相关并发症的发生至关重要<sup>[3-4]</sup>。

RAO 最常见的原因是来自同侧颈动脉、主动脉弓或心脏的栓塞引起视网膜动脉血流急性中断<sup>[5]</sup>。栓塞通常发生在 2 个脆弱的视网膜中央动脉(Central retinal artery, CRA)供血区域,其中最窄的部位位于 CRA 前方约 2 mm 穿过筛板处,而另一个部位靠近视神经和硬脑膜的交叉处<sup>[6]</sup>。此外,非栓塞性 RAO 病例可由系统性血管炎(如巨细胞动脉炎)以及血液病、免疫介导性疾病和传染病引起<sup>[7]</sup>。明确 RAO 的病因和机制对于制定有效的治疗和预防策略非常重要。目前尚无广泛接受、安全或有效的 RAO 治疗方法<sup>[8]</sup>,因此有必要创建动物模型来研究 RAO 的发病机制和可能的治疗方法。目前,各种实验动物模型已被用来揭示 RAO 的发病机制并开发有效的治疗方法,了解不同模型的特征和应用范围可以提供有价值的见解。

在检索 RAO 的动物模型时发现只有少数研究通过诱发动脉炎引起闭塞,多数通过手术、物理或化学栓塞血管。因此,本综述的重点是探讨非动脉炎性动脉阻塞的动物模型。这篇综述总结了目前使用的各种动物模型,并将它们分为三种主要类型,并描述了现有模型的特征、独特优势和局限性以及开发合适的 RAO 实验动物模型的潜在标准。

## 1 RAO 动物模型的种类

文章采用逻辑运算符“AND”、“OR”和“NOT”组合以下关键词:“视网膜动脉阻塞”、“视网膜中央动脉阻塞”、“视网

膜分支动脉阻塞”、“眼卒中”、“动物模型”、“大鼠”、“小鼠”、“猴子”、“兔子”、“猫”等来检索与 RAO 动物模型相关的文章。根据标题和摘要筛选了 80 余篇相关文章(1984~2023 年)。大鼠和老鼠等啮齿动物经济易得,而大型动物如猪和非人类灵长类动物(如恒河猴)与人类视觉非常相似,具有解剖学优势。根据研究中使用的造模方法,RAO 动物模型可以分为三类:1)由外部血管条件变化(如压力增加、钳夹和结扎)引起的闭塞;2)血管活性物质(如内皮素-1)引起血管收缩;3)血管内血栓形成或栓塞导致血管内血流中断。下面主要讨论的模型有颈部血管闭塞、闭塞探针、光化学血栓形成、高血压模型、钳夹或结扎、血管活性物质注射和血管内介入栓塞模型等。

## 2 血管外作用闭塞模型

血管外作用闭塞模型是研究 RAO 的常用动物模型。血管外压力增加、夹紧或结扎血管引起视网膜动脉外部血管环境的突然变化,导致流向视网膜的血流突然停止,尽管这些模型不能准确模拟 RAO 的形成,但可用于研究视网膜动脉阻塞的病理生理学改变。

### 2.1 闭塞探针模型

闭塞探针模型是较早被报道的 RAO 动物模型。在直接检眼镜检查下插入经过特殊处理的钢针或带有钝头的玻璃探针,压住猫或猕猴的视盘边缘以闭塞 CRA,裂隙灯生物显微镜可以直接观察到视网膜血流中断、视网膜苍白和水肿<sup>[9-11]</sup>。尽管探头尖端的设计最大限度地减少对视网膜其他部分的损害,视盘受压造成的机械损伤仍然存在。Braun 等人将加热的钨丝置入玻璃毛细血管封堵器探头中,压迫 CRA 以产生不可逆的阻塞,但该方法会导致远端血管热凝固和烫伤<sup>[10]</sup>。

闭塞探针模型允许选择性和可逆地闭塞部分或全部视网膜血液循环,同时保留脉络膜血液循环<sup>[11]</sup>;然而,闭塞探头穿透角膜可能会发生继发性角膜炎或角膜损伤;同时难以将针长时间保持在其精确位置,轻微的移动可能导致造模失败。此外,闭塞探针模型可能无法模拟 RAO 的自然临床过程,并且探针的机械压缩可能会加剧视网膜神经细胞的缺血性损伤。闭塞探头通常与压力传感器结合使用以监测视网膜血管氧张力和耗氧量,该模型还可用于研究 RAO 的脉络膜血管供血情况,并为 RAO 的高压氧疗研究提供参考<sup>[10]</sup>。

### 2.2 剪切或结扎 CRA 模型

对 CRA 直接剪切或结扎是在大型动物中模拟 CRAO 的首选方法。1980 年 Hayreh 等<sup>[12]</sup>人开发了一种 CRA 剪

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号为 82371079);湖北省重点研发计划项目(编号为 2022BCA009)

作者单位:430060 武汉大学人民医院眼科中心[王玥丹 李莹 冯佳卿 肖璇(通信作者) 杨安怀(通信作者)]

切模型来研究恒河猴对视网膜缺血的耐受时间,通过眼球侧壁解剖和视神经的暴露,在 CRA 进入视神经鞘的部位使用微血管钳夹闭,缺血 15~270 min,同时进行眼底照相和荧光素血管造影以确认 CRA 完全闭塞。在大鼠模型中血管钳或 6-0 缝合线通常用于夹闭或结扎视神经和血管束以模拟 CRAO<sup>[13]</sup>。此外,Roth 等人利用聚乙烯管套扎牵引视神经,缺血的同时避免钳夹或结扎对视神经的轴突的不可逆性损伤<sup>[14]</sup>。

Prasad 等<sup>[15]</sup>人开发另一种 CRAO 模型,该模型通过打开视神经鞘,使用 10-0 缝线直接结扎 CRA。在显微镜下使用盖玻片可确认视网膜供应血流停止,而脉络膜和虹膜血液循环保持正常。此外,一些研究人员通过纵向打开视神经鞘并结扎粘附在鞘壁上的血管<sup>[16]</sup>,或用塑料管压迫血管丛<sup>[17]</sup>,从而避免对视神经的直接损伤。然而,该模型在小动物上实现具有较大难度,同时阻塞视网膜中央动脉和静脉循环将导致视网膜整体缺血。

值得注意的是,在 CRAO 患者中每 62 例患者中只有 1 例患有完全阻塞的 CRA,大多数患者存在血流,表现为动静脉循环时间的延长<sup>[18]</sup>。CRA 夹闭模型涉及血管的完全闭塞,这可能与临床实践不同,并导致实际研究结果的差异;然而,一些研究表明猴 CRA 剪切模型的荧光素血管造影结果与 RAO 患者中观察到的残余血液循环相似,该现象可能与剪切的方法和位置、实验设备的选择以及其他变量等多种因素相关<sup>[19]</sup>。只有当钳夹部位靠近硬脑膜鞘时失去侧支循环,视网膜动脉完全闭塞<sup>[20]</sup>。

### 2.3 颈动脉闭塞模型

研究缺血性视网膜疾病的另一种常见模型是慢性视网膜低灌注模型,该模型暂时夹断单侧或双侧颈总动脉,可模拟慢性视网膜缺血性疾病如眼部缺血综合征和短暂性单眼失明,而不会影响脑功能<sup>[21]</sup>。该模型对了解慢性视网膜缺血性疾病(如眼部缺血综合征)的病理生理过程具有重要作用,并为视网膜神经节细胞(Retinal ganglion cells, RGCs)开发新的神经保护药物或技术提供帮助<sup>[22]</sup>。尽管该模型阻塞眼动脉的上游动脉,但存在脑血管的侧支循环供血,因此该模型不适合研究急性视网膜缺血。

### 2.4 高眼压缺血再灌注模型

高眼压视网膜缺血再灌注(Ischemia-reperfusion, I/R)模型被广泛用于研究视网膜缺血后的病理生理过程。I/R 模型通过前房注入空气或生理盐水,引起短暂的眼内压升高,压迫视网膜动脉并阻止血流;不同实验中眼压升高和缺血的持续时间各不相同;在 I/R 模型的构建过程中操作人员使用直接检眼镜观察视网膜中央动脉的变白和角膜水肿情况,以确认模型构建的成功<sup>[23-24]</sup>。有研究表明高眼压会完全阻止血液流向视网膜,并严重损害视网膜内层,导致再灌注期间 RGCs 损失<sup>[25]</sup>。

由于存在眼前段缺血和脉络膜血流中断的潜在风险,眼压升高模型不是模拟视网膜动脉闭塞的最佳选择。此外,与闭塞探针模型类似,眼压升高产生的机械压力可能导致与缺血无关的损伤;然而,该模型对视网膜 I/R 损伤的机制研究及 RGCs 凋亡的保护性干预措施的探究具有重要意义。

## 3 作用于血管壁的闭塞模型

内皮素-1 及其他促进血管收缩的血管活性化合物也已用于开发 RAO 动物模型。向动物玻璃体内注射血管活性化合物导致视网膜血流量快速持续减少,从而模拟 RAO。该模型中药物输送的剂量和时间的控制对模型的稳定性至关重要。此外,血管活性药物诱导的 RAO 模型可能无法准确模拟人类疾病的复杂病理生理学。

内皮素注射模型:内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)是一种由内皮细胞产生的有效血管收缩肽,可引起血管平滑肌收缩。Goto 等<sup>[26]</sup>人将高剂量的 ET-1 注射至兔玻璃体和大鼠结膜下以诱导短暂的视网膜循环阻塞。使用视网膜电图(Electroretinography, ERG)和异硫氰酸荧光素-葡聚糖-葡聚糖血管造影术对动物进行检查,结果显示大剂量 ET-1 注射可引起 30 min 血流中断,注射 60 min 后视网膜灌注恢复。

然而,Simon 等<sup>[27]</sup>人在大鼠玻璃体内注射 ET-1,观察到血流量短暂增加后持续减少,表明 ET-1 引起视网膜小动脉血流的急性中断。此外,氢清除率测量显示注射 ET-1 后视网膜动脉阻塞期间脉络膜血流量增加,推测可能是由于内皮素受体代偿性增加所致<sup>[28-29]</sup>。

ET-1 注射可选择性诱导视网膜缺血再灌注损伤,但由于注射方法、药物水平和个体动物状况等多种因素,视网膜收缩程度不可控。

## 4 血管内闭塞模型

由血栓形成或栓塞引起的血管内闭塞动物模型已用于眼部疾病的各项研究。这类模型诱导眼部血管内血栓形成或栓子栓塞,导致急性血管闭塞和缺血,这类模型较其他模型更能反映 RAO 的病理生理状况,但其对操作技术有较高要求。一种方法是通过光化学方法诱导形成栓子;另一种方法将预先形成的凝块(例如微球或血小板聚集体)注射到眼动脉中。血管内闭塞模型可模拟各种眼部血管闭塞性疾病的临床特征,并为研究潜在机制和治疗干预措施提供平台。

### 4.1 光化学诱导的血栓形成模型

光血栓形成 RAO 模型利用光源和光敏剂(如孟加拉玫瑰红)的组合来诱导血管血栓形成。静脉注射光敏剂后视盘暴露于激光照射,局部反应生成活性氧,导致内皮损伤,血小板活化和血栓形成<sup>[30-31]</sup>。使用裂隙灯显微镜观察血栓形成和视网膜改变,确认模型构建成功<sup>[32]</sup>。

有研究表明,各种因素如光束的强度、光源的特性和动物的状况都会影响激光诱导的光血栓形成 RAO 模型的构建,因此仔细评估和控制这些因素至关重要。例如,使用 514 nm 波长的激光构建 CRAO 小鼠模型,激光的功率影响 CRAO 和视网膜损伤的严重程度<sup>[33]</sup>。此外,RAO 的持续时间因动物类型而异,在大鼠模型中约 3 h 后发生自发再灌注,在小鼠模型中约 6 h 后发生,在兔模型中约 8 h 后发生<sup>[30, 33-34]</sup>。因此,在构建不同动物的 RAO 模型时研究人员应根据自发再灌注时间和缺血损伤程度的差异来优化方案。

光化学诱导的血栓形成模型可应用于各种眼部血管疾

病如视网膜中央静脉阻塞和 CRAO;该模型有效地模拟了 RAO 形成的自然过程,非侵入性手术避免了对眼前房的损伤;然而,使用高能量转换的二极管泵浦固态激光器可能会导致热损伤<sup>[33-36]</sup>;激光诱导血栓形成的个体变异性需要适当的激光参数来实现模型的可重复性和稳定性<sup>[37-39]</sup>。

## 4.2 血管介入模型

血管介入模型即在放射成像引导下通过微小导管将颗粒或团块注入 CRA 的近端,导致 CRA 栓塞。多种栓塞材料用于该模型,包括白细胞聚集体<sup>[40]</sup>、血小板聚集体<sup>[41]</sup>、人动脉粥样硬化斑块<sup>[42]</sup>和液体栓塞剂<sup>[43]</sup>。该模型在模拟疾病方面的有效性直接取决于颗粒或团块与血管之间的直径差异,可以模拟不同的病理条件如 OAO,CRAO 和 BRAO。例如, Malin 等<sup>[44]</sup>人使用用于血管成形术的球囊导管通过股动脉导管介入术将几个线圈插入眼动脉的远端,通过降低血流速度引起原位血栓形成,并使用局部血管成像证实了该模型的成功。此外,补体系统的激活可以诱导白细胞聚集,导致猫视网膜小动脉的短暂微栓塞,这也被用于诱导一过性 Purtscher 视网膜病变<sup>[45]</sup>。

血管内介入栓塞对于复现栓塞或原位血栓形成诱导的 RAO 形成很有价值,然而需要熟练的介入放射科医生在放射成像引导下将导管插入外周血管;另一种更简单的方法是将透明质酸注射到颈内动脉中,然而颈内动脉直径小可能导致注射物质渗漏,不同动物视网膜血管解剖结构的差异可能使闭塞部位难以确认<sup>[46]</sup>。

血管介入模型为评估缺血再灌注后治疗和筛选神经保护剂的有效性提供了一个有用的工具;然而这种复杂的手术需要高技能的介入放射科医生,这可能会限制其使用;尽管存在这些局限性,但该模型仍然是研究 RAO 病理生理学和潜在治疗方法的宝贵工具。

## 5 结束语

动物模型可用于研究 RAO 的发病机制、病理生理学和 治疗。不同的 RAO 动物模型具有独特的优点和缺点。研究人员必须仔细考虑各种因素,包括动物的选择、研究设计和模型构建方法,以提高这些模型的准确性和有效性。

非人灵长类动物在生理和解剖学上与人类最具可比性,具有相似的体型和眼睛大小,使它们成为最适合模拟 RAO 病理生理学的动物<sup>[47-48]</sup>;然而,啮齿动物如大鼠和小鼠,因其成本低、遗传工具的可用性、易于控制和大量数据的可用性而被普遍使用<sup>[49]</sup>。

大多数 CRAO 病例有不完全闭塞,早期干预可能会改善部分或间歇性闭塞病例的预后<sup>[8]</sup>;然而,由于医疗资源的地理差异,许多患者可能会错过治疗时间窗口<sup>[50]</sup>。因此,应仔细控制动物模型缺血的时间,以更准确地模拟临床情况。大多数 CRAO 动物模型在较短的缺血时间后随即再灌注,这与实际 RAO 患者的结局不同。

光血栓形成和动脉内血栓形成模型可以更好地模拟 RAO 的发生和发展,但极具挑战性。大多数模型的病理生理学改变为缺血再灌注,缺血再灌注导致氧化应激、神经炎症和细胞凋亡、视力不可逆性丧失<sup>[51]</sup>。这类模型适用于开

发靶向致病机制的药物如抗氧化应激剂。

避免动物模型局限性的一种途径是使用基因编辑技术<sup>[52-54]</sup>;敲除或增强与血管血栓形成或 RAO 相关的基因可能有助于开发基因编辑 RAO 模型,该方式可以避免与传统人为操作造成的损伤,然而这些技术对 RAO 的有效性和安全性仍不清楚,需要进一步研究。此外,须考虑相关伦理<sup>[47-49, 55]</sup>。

综上所述,需要进一步研究开发与人类 RAO 发病机制密切相关的合适动物模型,开发靶向治疗对于挽救错过最佳抢救时间的 RAO 患者的视力至关重要。

## 参 考 文 献

- [1] Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, et al. Retinal vascular occlusions[J]. Lancet, 2020, 396(10266): 1927-1940.
- [2] Park SJ, Choi NK, Seo KH, et al. Nationwide incidence of clinically diagnosed central retinal artery occlusion in Korea, 2008 to 2011[J]. Ophthalmology, 2014, 121(10): 1933-1938.
- [3] Schorr EM, Rossi KC, Stein LK, et al. Characteristics and outcomes of retinal artery occlusion: nationally representative data [J]. Stroke, 2020, 51(3): 800-807.
- [4] Kang EYC, Lin YH, Wang NK, et al. Aspirin use in central retinal arterial occlusion to prevent ischaemic stroke: a retrospective cohort study in Taiwan[J]. BMJ Open, 2019, 9(2): e025455.
- [5] Biousse V, Nahab F, Newman NJ. Management of acute retinal ischemia: follow the guidelines! [J]. Ophthalmology, 2018, 125(10): 1597-1607.
- [6] Hayreh SS, Zimmerman MB. Central retinal artery occlusion: visual outcome[J]. Am J Ophthalmol, 2005, 140(3): 376-391.
- [7] Hayreh SS. Acute retinal arterial occlusive disorders[J]. Prog Retin Eye Res, 2011, 30(5): 359-394.
- [8] Mac Grory B, Schrag M, Biousse V, et al. Management of central retinal artery occlusion: a scientific statement from the American heart association[J]. Stroke, 2021, 52(6): e282-e294.
- [9] Landers MB3. Retinal oxygenation via the choroidal circulation [J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 1978, 76: 528-556.
- [10] Braun RD, Linsenmeier RA. Retinal oxygen tension and the electroretinogram during arterial occlusion in the cat[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1995, 36(3): 523-541.
- [11] Alder VA, Ben-Nun J, Cringle SJ. PO<sub>2</sub> profiles and oxygen consumption in cat retina with an occluded retinal circulation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1990, 31(6): 1029-1034.
- [12] Hayreh SS, Kolder HE, Weingeist TA. Central retinal artery occlusion and retinal tolerance time[J]. Ophthalmology, 1980, 87(1): 75-78.
- [13] Stefánsson E, Wilson CA, Schoen T, et al. Experimental ischemia induces cell mitosis in the adult rat retina[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1988, 29(7): 1050-1055.
- [14] Roth S, Li B, Rosenbaum PS, et al. Preconditioning provides complete protection against retinal ischemic injury in rats[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998, 39(5): 777-785.
- [15] Prasad SS, Kojic L, Wen YH, et al. Retinal gene expression after central retinal artery ligation: effects of ischemia and reperfusion[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(12): 6207-6219.
- [16] Joly S, Guzik-Kornacka A, Schwab ME, et al. New mouse retinal stroke model reveals direction-selective circuit damage linked to permanent optokinetic response loss[J]. Invest Oph-

- thalmol Vis Sci, 2014, 55(7): 4476-4489.
- [17] Szabo ME, Droy-Lefaix MT, Doly M, et al. Ischemia and reperfusion-induced histologic changes in the rat retina. Demonstration of a free radical-mediated mechanism[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1991, 32(5): 1471-1478.
  - [18] Brown GC, Magargal LE. Central retinal artery obstruction and visual acuity[J]. Ophthalmology, 1982, 89(1): 14-19.
  - [19] Hayreh SS, Jonas JB. Optic disk and retinal nerve fiber layer damage after transient central retinal artery occlusion; an experimental study in rhesus monkeys[J]. Am J Ophthalmol, 2000, 129(6): 786-795.
  - [20] Vestergaard N, Cehofski LJ, Honoré B, et al. Animal models used to simulate retinal artery occlusion; a comprehensive review[J]. Transl Vis Sci Technol, 2019, 8(4): 23.
  - [21] Lee D, Kang H, Yoon KY, et al. A mouse model of retinal hypoperfusion injury induced by unilateral common carotid artery occlusion[J]. Exp Eye Res, 2020, 201: 108275.
  - [22] Lee D, Miwa Y, Jeong H, et al. A murine model of ischemic retinal injury induced by transient bilateral common carotid artery occlusion[J]. J Vis Exp, 2020(165): e61865.
  - [23] San Cristóbal Epalza J, Palomares T, García-Alonso I, et al. Histological assessment of rat retinas with ischemia-reperfusion injury[J]. Eur Surg Res, 2021, 62(3): 144-150.
  - [24] Russo R, Cavaliere F, Berliocchi L, et al. Modulation of pro-survival and death-associated pathways under retinal ischemia/reperfusion; effects of NMDA receptor blockade[J]. J Neurochem, 2008, 107(5): 1347-1357.
  - [25] Nucci C, Tartaglione R, Rombolà L, et al. Neurochemical evidence to implicate elevated glutamate in the mechanisms of high intraocular pressure (IOP)-induced retinal ganglion cell death in rat[J]. Neurotoxicology, 2005, 26(5): 935-941.
  - [26] Masuzawa K, Jesmin S, Maeda S, et al. A model of retinal ischemia-reperfusion injury in rats by subconjunctival injection of endothelin-1[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2006, 231(6): 1085-1089.
  - [27] Héту S, Pouliot M, Cordahi G, et al. Assessment of retinal and choroidal blood flow changes using laser Doppler flowmetry in rats[J]. Curr Eye Res, 2013, 38(1): 158-167.
  - [28] Vignon-Zellweger N, Heiden SS, Miyauchi T, et al. Endothelin and endothelin receptors in the renal and cardiovascular systems[J]. Life Sci, 2012, 91(13/14): 490-500.
  - [29] Sato T, Takei K, Nonoyama T, et al. Increase in choroidal blood flow in rabbits with endothelin-1 induced transient complete obstruction of retinal vessels[J]. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 1995, 233(7): 425-429.
  - [30] Zhang Y, Cho CH, Atchaneeyasakul LO, et al. Activation of the mitochondrial apoptotic pathway in a rat model of central retinal artery occlusion[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(6): 2133-2139.
  - [31] Daugeleiene L, Niwa M, Hara A, et al. Transient ischemic injury in the rat retina caused by thrombotic occlusion-thrombolytic reperfusion[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(9): 2743-2747.
  - [32] Nanda SK, Hatchell DL, Tiedeman JS, et al. A new method for vascular occlusion. Photochemical initiation of thrombosis[J]. Arch Ophthalmol, 1987, 105(8): 1121-1124.
  - [33] Goldenberg-Cohen N, Dadon S, Avraham BCR, et al. Molecular and histological changes following central retinal artery occlusion in a mouse model[J]. Exp Eye Res, 2008, 87(4): 327-333.
  - [34] Guo WY, Cringle SJ, Su EN, et al. Structure and function of myelinated nerve fibers in the rabbit eye following ischemia/reperfusion injury[J]. Curr Neurovasc Res, 2006, 3(1): 55-65.
  - [35] Büchi ER, Lam TT, Suvaizdis I, et al. Injuries induced by diffuse photodynamic action in retina and choroid of albino rats. Morphologic study of an experimental model[J]. Retina, 1994, 14(4): 370-378.
  - [36] Alaverdashvili M, Paterson PG, Bradley MP. Laser system refinements to reduce variability in infarct size in the rat photothrombotic stroke model[J]. J Neurosci Methods, 2015, 247: 58-66.
  - [37] Wen X, Yuan ME, Li C, et al. Effect of vitrectomy with intra-surgical regulation of intraocular pressure in a rabbit model of central retinal artery occlusion[J]. Exp Eye Res, 2019, 189: 107779.
  - [38] Rangel B, Mesentier-Louro LA, Lowe LL, et al. Upregulation of retinal VEGF and connexin 43 in murine nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy induced with 577 nm laser[J]. Exp Eye Res, 2022, 225: 109139.
  - [39] Dominguez E, Raoul W, Calippe B, et al. Experimental branch retinal vein occlusion induces upstream pericyte loss and vascular destabilization[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132644.
  - [40] Scheurer G, Praetorius G, Damerau B, et al. Vascular occlusion of the retina; an experimental model. I. Leukocyte aggregates[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1992, 230(3): 275-280.
  - [41] Schroer H, Scheurer G, Behrens-Baumann W. Vascular occlusion of the retina-an experimental model. II. Platelet aggregates[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1992, 230(3): 281-285.
  - [42] Ciulla TA, Moulton R, Oberoi A, et al. Retinal artery occlusion in rabbit eyes using human atheroma[J]. Curr Eye Res, 1995, 14(7): 573-578.
  - [43] Morén H, Undrén P, Gesslein B, et al. The porcine retinal vasculature accessed using an endovascular approach; a new experimental model for retinal ischemia[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(11): 5504-5510.
  - [44] Morén H, Gesslein B, Undrén P, et al. Angiography and multifocal electroretinography show that blood supply to the pig retina may be both ipsilateral and contralateral[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(9): 6112-6117.
  - [45] Lai JC, Johnson MW, Martonyi CL, et al. Complement-induced retinal arteriolar occlusions in the cat[J]. Retina, 1997, 17(3): 239-246.
  - [46] Chen JB, Ruan JY, Wang W, et al. Superselective arterial hyaluronidase thrombolysis is not an effective treatment for hyaluronic acid-induced retinal artery occlusion; study in a rabbit model[J]. Plast Reconstr Surg, 2021, 147(1): 69-75.
  - [47] Jüttner J, Szabo A, Gross-Scherf B, et al. Targeting neuronal and glial cell types with synthetic promoter AAVs in mice, non-human primates and humans[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(8): 1345-1356.
  - [48] Fouquet S, Vacca O, Sennlaub F, et al. The 3D retinal capillary circulation in pigs reveals a predominant serial organization[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(13): 5754-5763.
  - [49] Ellenbroek B, Youn J. Rodent models in neuroscience research: is it a rat race? [J]. Dis Model Mech, 2016, 9(10): 1079-1087.
  - [50] Shah R, Gilbert A, Melles R, et al. Central retinal artery occlusion; time to presentation and diagnosis[J]. OPHTHALMOL-OGY RETINA, 2023, 7(6): 527-531.

- Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):357.
- [22] Abraham D, Feher J, Scuderi GL, et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice; role of microbiome[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 115: 122-131.
- [23] Shamsipour S, Sharifi G, Taghian F. Impact of interval training with probiotic (*L. plantarum* / *bifidobacterium bifidum*) on passive avoidance test, ChAT and BDNF in the hippocampus of rats with Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 756: 135949.
- [24] Lee DY, Shin YJ, Kim JK, et al. Alleviation of cognitive impairment by gut microbiota lipopolysaccharide production-suppressing *Lactobacillus plantarum* and *bifidobacterium longum* in mice[J]. *Food Funct*, 2021, 12(21): 10750-10763.
- [25] Mohammadi G, Dargahi L, Peymani A, et al. The effects of probiotic formulation pretreatment (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *bifidobacterium longum* R0175) on a lipopolysaccharide rat model[J]. *J Am Coll Nutr*, 2019, 38(3): 209-217.
- [26] Mehrabadi S, Sadr SS. Assessment of probiotics mixture on memory function, inflammation markers, and oxidative stress in an alzheimer's disease model of rats[J]. *Iran Biomed J*, 2020, 24(4): 220-228.
- [27] Westfall S, Lomis N, Prakash S. A novel synbiotic delays Alzheimer's disease onset via combinatorial gut-brain-axis signaling in *Drosophila melanogaster*[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0214985.
- [28] Rezaei Asl Z, Sepehri G, Salami M. Probiotic treatment improves the impaired spatial cognitive performance and restores synaptic plasticity in an animal model of Alzheimer's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 376: 112183.
- [29] Rezaeiasl Z, Salami M, Sepehri G. The effects of probiotic *Lactobacillus* and *bifidobacterium* strains on memory and learning behavior, long-term potentiation (LTP), and some biochemical parameters in  $\beta$ -amyloid-induced rat's model of Alzheimer's disease[J]. *Prev Nutr Food Sci*, 2019, 24(3): 265-273.
- [30] Wang F, Xu T, Zhang YJ, et al. Long-term combined administration of *bifidobacterium bifidum* TMC3115 and *Lactobacillus plantarum* 45 alleviates spatial memory impairment and gut dysbiosis in APP/PS1 mice[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2020, 367(7): fnaa048.
- [31] Tan CX, Liu Y, Zhang HY, et al. Neuroprotective effects of probiotic-supplemented diet on cognitive behavior of 3xTg-AD mice[J]. *J Healthe Eng*, 2022, 2022: 4602428.
- [32] Kaur H, Nagamoto CK, Golovko S, et al. Probiotics ameliorate intestinal pathophysiology in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 92: 114-134.
- [33] Kaur H, Golovko S, Golovko MY, et al. Effects of probiotic supplementation on short chain fatty acids in the AppNL-G-F mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 76(3): 1083-1102.
- [34] Kaur H, Nookal S, Singh S, et al. Sex-dependent effects of intestinal microbiome manipulation in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2370.
- [35] Tamtaji OR, Heidari-Soureshjani R, Mirhosseini N, et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease; a randomized, double-blind, controlled trial [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(6): 2569-2575.
- [36] Xiang S, Ji JL, Li S, et al. Efficacy and safety of probiotics for the treatment of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 730036.
- [37] Zhu GS, Zhao JX, Zhang H, et al. Probiotics for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *FOODS*, 2021, 10(7): 1672.
- [38] Leblhuber F, Steiner K, Schuetz B, et al. Probiotic supplementation in patients with Alzheimer's dementia-an explorative intervention study[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(12): 1106-1113.
- [39] Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, et al. Does severity of alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? a double blind clinical trial[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 662.
- [40] Li XR, Lv C, Song JX, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 757673.
- [41] Krüger JF, Hillesheim E, Pereira ACSN, et al. Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutr Rev*, 2021, 79(2): 160-170.
- [42] Sun J, Xu JX, Yang B, et al. Effect of *Clostridium butyricum* against microglia-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease via regulating gut microbiota and metabolites butyrate [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(2): e1900636.
- [43] Cogliati S, Clementi V, Francisco M, et al. *Bacillus subtilis* delays neurodegeneration and behavioral impairment in the Alzheimer's disease model *Caenorhabditis elegans*[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(3): 1035-1052.
- [44] Ou ZH, Deng LL, Lu Z, et al. Protective effects of *Akkermansia muciniphila* on cognitive deficits and amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Nutr Diabetes*, 2020, 10(1): 12.

(2023-12-11 收稿)

(上接第 412 页)

- [51] Szilágyi A, Takács B, Szekeres R, et al. Therapeutic properties of ayahuasca components in ischemia/reperfusion injury of the eye[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 997.
- [52] Weger M, Renner W, Stanger O, et al. Role of factor XIII Val34Leu polymorphism in retinal artery occlusion[J]. *Stroke*, 2001, 32(12): 2759-2761.
- [53] Sierra-Cote MC, Muñoz-Ortiz J, Botero-Meneses JS, et al. Central retinal artery occlusion and subsequent amaurosis fugax in

the contralateral eye associated with the G20210A prothrombin gene (F2) variant: a case report[J]. *Ophthalmic Genet*, 2022, 43(5): 646-652.

- [54] Scheufele TA, Pieroni CG, Bauman CR. Methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation in a 16-year-old girl with combined central retinal vein occlusion/cilioretinal artery occlusion [J]. *Retin Cases Brief Rep*, 2007, 1(3): 134-137.
- [55] Hartung T. Thoughts on limitations of animal models[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14(Suppl 2): S81-S83.

(2024-04-03 收稿)