

· 基础研究 ·

高压氧对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑内 β -连接素活化的影响

王晓莉 郭媛媛 陈玉玺 赵岩松 杨于嘉

【摘要】目的 探讨高压氧(HBO)治疗后缺氧缺血性脑损伤(HIBD)新生大鼠神经干细胞增殖与 β -连接素(β -catenin)蛋白的关系。**方法** 共选取 7 日龄 SD 新生大鼠 180 只,将其分为正常对照组(对照组)、模型组及 HBO 组。采用 Rice 法制作 HIBD 模型,HBO 组于造模后 3 h 内给予 HBO 治疗,治疗压力为 2 个绝对大气压,稳压 60 min,每日治疗 1 次,连续治疗 7 d;模型组制模后不给予任何处理。于 HBO 治疗后第 3、21 小时,第 3、5、7 及 14 天时采用巢蛋白/ β -catenin 免疫荧光双标法动态检测各组大鼠侧脑室室管膜下区巢蛋白、 β -catenin 蛋白表达,并对 β -catenin 与巢蛋白的荧光强度进行相关性分析;采用 Western blot 法检测各组大鼠左侧脑组织 β -catenin 总蛋白与核蛋白的表达情况。**结果** 免疫荧光双标结果显示 HBO 治疗后第 21 小时,HBO 组与模型组神经干细胞内 β -catenin 蛋白表达开始增强;HBO 治疗后第 5 天时,HBO 组 β -catenin 蛋白表达达到较高水平并显著高于模型组($P < 0.01$);HBO 治疗后第 14 天时,HBO 组 β -catenin 蛋白表达显著减少;HBO 组巢蛋白表达于 HBO 治疗后第 21 小时开始增强,于治疗后第 7 天时达到较高水平,显著高于模型组($P < 0.05$)。另外本研究还发现 HBO 组 β -catenin 蛋白与巢蛋白荧光强度具有直线相关性($r^2 = 0.66, P < 0.01$);Western blot 结果显示 HBO 组 β -catenin 总蛋白及核蛋白均于 HBO 治疗后第 5 天时达到较高水平,并显著高于模型组($P < 0.05$)。**结论** HBO 治疗可促进 HIBD 新生大鼠神经干细胞增殖,其治疗机制可能与促进 β -catenin 蛋白活化有关。

【关键词】 高压氧; 缺氧缺血性脑损伤; 神经干细胞; β -连接素

Effects of hyperbaric oxygen on the activation of β -catenin in hypoxic ischemic neonate rats WANG Xiao-li*, GUO Yuan-yuan, CHEN Yu-xi, ZHAO Yan-song, YANG Yu-jia. *Molecular Imaging Centre, Department of Medical Imaging, Weifang Medical University, Weifang 261042, China

【Abstract】Objective To explore the relationship between the proliferation of neural stem cells (NSCs) and the expression of β -catenin protein in neonate rats with hypoxic ischemic brain damage (HIBD) after hyperbaric oxygen (HBO) therapy. **Methods** One hundred and eighty Sprague-Dawley rats aged 7 days were randomly divided into a normal control group (CON), a HIBD model group and a HBO treatment group. The HIBD model was induced using Rice's method. Beginning 3h after the HIBD, HBO was administered to the HBO treatment group at 2 atmospheres for 60 min, once daily for 7 days. The HIBD model group was not given any treatment. The expression of nestin/ β -catenin protein in the subventricular zone of the ischemic brain was double-stained for immunofluorescence and analyzed by confocal scanning microscopy dynamically at 3 hours, 21 hours, and then on the 3rd, 5th, 7th and 14th day of HBO therapy. The expression of whole cell β -catenin and nuclear β -catenin protein in the left brain were also examined by Western blotting at these 6 time points. Linear correlation was used to analyze the correlation between β -catenin and nestin protein. **Results** The expression of β -catenin protein in NSCs increased initially at the 21st hour after HBO therapy in the model group and the HBO group as compared with the normal control group. β -catenin protein in the model group reached a higher level, though there was no significant difference between model group and the HBO group. At the 5th day of HBO therapy β -catenin protein in the HBO group had reached a significantly higher level than in the model group. At the 14th day the average expression of β -catenin in the HBO group began to decrease. The expression of nestin protein began to increase 21 hours after HBO therapy began, and it peaked at the 7th day of HBO therapy and then decreased. In the HBO group the increase in nestin protein was linearly correlated with that of β -catenin protein. The whole cell β -catenin protein and β -catenin nucleic protein readings increased initially by the 21st hour of HBO therapy and by the 5th day were significantly higher than the levels in the

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.02.001

基金项目:国家自然科学基金(81000268),国家自然科学基金(30672240),山东省自然科学基金(ZR2010HQ037)

作者单位:261042 潍坊,潍坊医学院医学影像学系分子影像学研究中心(王晓莉、郭媛媛、陈玉玺);潍坊医学院附属医院眼科(赵岩松);中南大学湘雅医院儿科(杨于嘉)

model group. **Conclusion** HBO treatment is capable of stimulating the proliferation of NSCs in HIBD neonate rats. The proliferation of NSCs is correlated with the activation of β -catenin protein.

【Key words】 Hyperbaric oxygen; Hypoxic-ischemic brain damage; Neural stem cells; β -catenin

新生儿缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 是由于围产期窒息导致的严重脑损伤^[1], 系新生儿常见疾病, 常可导致脑瘫、智力低下等后遗症, 给患儿家庭及社会带来沉重负担。高压氧 (hyperbaric oxygen, HBO) 作为一种特殊治疗手段, 用于 HIE 治疗已有多年历史^[2-3]。近年来研究发现, 在缺氧缺血性脑损伤 (hypoxic ischemic brain damage, HIBD) 后 12 h 内给予 HBO 治疗, 可促进 HIBD 新生大鼠脑内神经干细胞 (neural stem cell, NSCs) 增殖与分化^[4-5], 其机制可能与 Wnt 信号转导有关。Wnt 信号转导途径 (简称 Wnt 途径) 以 Wnt 蛋白为起始蛋白, 与神经发生具有密切联系^[6-7]; β -catenin 蛋白是 Wnt 途径中的主要胞浆内效应分子, 正常情况下 β -catenin 蛋白在复合物作用下发生磷酸化并降解; 当 Wnt 途径活化时, β -catenin 可通过核膜进入细胞核内, 从而激活 Wnt 信号通路, 因此 β -catenin 是 Wnt 途径活化的核心蛋白^[8]。本研究通过动态检测 NSCs 内 β -catenin 蛋白表达变化, 以及该蛋白与 NSCs 增殖的相关性, 从而探讨 HBO 治疗 HIBD 新生大鼠的相关机制, 以期为 HBO 治疗 HIBD 患儿提供理论依据。现报道如下。

材料与方法

一、实验动物与分组

共选取健康 7 日龄 Sprague-Dawley (SD) 新生大鼠 (清洁级) 180 只, 由山东中医药大学实验动物中心提供, 雌雄不限, 体重 12.6 ~ 15.3 g。将上述大鼠分为正常对照组 (对照组)、模型组及 HBO 组, 每组 60 只; 各组又根据 HBO 治疗后不同时间点 (包括 HBO 治疗后 3 h, 21 h, 3 d, 5 d, 7 d 及 14 d) 细分为 6 个亚组, 每个亚组 10 只。所有新生大鼠均由母鼠母乳喂养, 于 21 日龄时断奶, 按性别分笼喂养。

二、主要实验试剂及仪器

主要试剂包括小鼠抗巢蛋白抗体 (美国 Chemicon 公司)、兔抗 β -catenin (武汉博士德公司)、组织总蛋白抽提试剂盒 (上海康成生物)、核蛋白提取试剂盒 (上海康成生物) 等; 主要实验仪器包括自制常压氧舱 (为 30 cm × 40 cm × 50 cm 有机玻璃舱, 两侧均有小孔, 一侧通氮氧混合气, 另一侧与测氧仪相通)、高压氧舱 (中国船舶工业总公司第 701 研究所)、测氧仪 (杭州梅城电化分析仪器厂)、激光共聚焦扫描显微镜 (德国 Zeiss 公司)、凝胶成像分析系统 (北京六一厂)、石蜡切片机 (德国 Leica 公司) 等。

三、HIBD 模型制作及处理

本研究 HIBD 模型制作过程参照文献^[9], 首先分离大鼠左侧颈总动脉, 双线结扎并从中间剪断, 随后将大鼠置入低氧舱内, 按一定比例输入氧气及氮气, 测氧仪监测氧浓度在 (8 ± 1)% 水平, 缺氧持续时间为 2 h, 舱内温度控制在 (36 ± 2) °C, 湿度为 (70 ± 5)%。HBO 组大鼠于造模后 3 h 内给予 HBO 治疗, 具体操作如下: ①纯氧洗舱, 控制氧流量为 10 L/min, 持续 15 min; ②以 5 ~ 8 L/min 的氧流量升压, 持续时间为 15 ~ 20 min; ③稳压, 控制氧舱内压力稳定在 2 个绝对大气压 (atmosphere absolute, ATA) 水平, 氧流量为 3 ~ 5 L/min, 稳压时间为 60 min, 稳压期间平均氧浓度不低于 85%; ④减压, 匀速减压时间为 20 ~ 30 min。HBO 治疗每日 1 次, 连续治疗 7 d。模型组大鼠制模后不给予任何处理。

四、脑组织巢蛋白/ β -catenin 免疫荧光双标染色

巢蛋白是 NSCs 的常用标记物之一, 本研究选用巢蛋白/ β -catenin 免疫荧光双标法观察 NSCs 内 β -catenin 表达。各组分别于 HBO 治疗后 3 h, 21 h, 3 d, 5 d, 7 d 及 14 d 时各取 10 只大鼠, 经心脏灌注、断头取脑后, 取前脑前 1.0 ~ -0.8 mm 与 -3.0 ~ -4.5 mm 处脑组织, 经常规石蜡包埋后行冠状位非连续切片, 制成 4 μ m 厚石蜡切片; 石蜡切片经脱蜡至水、微波修复抗原、血清封闭后, 加入小鼠抗巢蛋白 (1:200) 和兔抗 β -catenin (1:100), 于 4 °C 冰箱内过夜; 次日冲洗后滴加 TRITC 标记的山羊抗小鼠 IgG (1:100) 和 FITC 标记的山羊抗兔 IgG (1:100) 混合液, 于 37 °C 环境下避光孵育 60 min; 冲洗、封片后置于激光扫描共聚焦显微镜下观察, 每只大鼠取 4 ~ 5 张非连续脑片计数。

五、脑组织 β -catenin 总蛋白及核蛋白 Western blot 分析

各组分别于 HBO 治疗后 3 h, 21 h, 3 d, 5 d, 7 d 及 14 d 时各取 10 只大鼠拉颈处死, 自前脑 1.0 ~ -4.5 mm 处取左侧脑组织约 100 mg, 将其研磨碾碎后分别采用组织总蛋白抽提试剂盒与核蛋白提取试剂盒提取总蛋白与核蛋白, 选用 Bradford 法进行定量分析; 取 60 ~ 80 μ g 蛋白在 5% SDS-聚丙烯酰胺凝胶中电泳, 电转移电泳槽中转至 PDVF 膜, 室温下封闭 1 h 后加兔抗 β -catenin (1:1000), 于 4 °C 环境下孵育过夜; 洗膜后加入羊抗兔辣根过氧化物酶 (1:2000)、磷酸甘油醛脱氢酶 (glyceraldehyde phosphate dehydrogenase, GAPDH), 于 37 °C 环境下孵育 60 min; 洗膜后采用

ECL 化学发光试剂盒显影。

六、数据分析

选用激光扫描共聚焦 (LSM 510) 分析软件检测各组大鼠左脑侧室管膜下区 (subventricular zone, SVZ) β -catenin 与巢蛋白的荧光强度;应用凝胶成像分析系统分析不同时间点 β -catenin 总蛋白与 β -catenin 核蛋白的免疫印迹吸光度值,并计算其与 GAPDH 的相对吸光度值。

七、统计学分析

本研究所得计量数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,选用 SPSS 11.5 版统计学软件包及 Excel 7.0 版软件进行数据分析,各组间及组内比较应用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、HBO 治疗后各组大鼠 SVZ 区 β -catenin 与巢蛋白的动态变化

HBO 治疗后 3 h 时,发现各组大鼠 β -catenin 蛋白荧光强度组间差异不明显 ($P > 0.05$);HBO 治疗后 21 h 时,发现 HBO 组 β -catenin 蛋白表达强度开始增强,显著高于对照组水平 ($P < 0.05$);模型组 β -catenin 蛋白表达强度与 HBO 组比较,组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$);HBO 治疗后 3 d 时,发现 HBO 组 β -catenin 蛋白表达进一步增强,于 HBO 治疗后 5 d 时达到较高水平,显著高于模型组及对照组 ($P < 0.01$);HBO 治疗后 14 d 时,发现 HBO 组 β -catenin 蛋白表达强度逐渐降低,但此时仍高于模型组及对照组水平 ($P < 0.05$),具体数据详见表 1。

另外本研究还发现各组大鼠 SVZ 区巢蛋白 (NSCs 的常用标记物^[10]) 表达与 β -catenin 蛋白表达具有类似规律,如 HBO 治疗后 21 h 时,发现 HBO 组巢蛋白表达强度开始增强 ($P < 0.05$);HBO 治疗后 3 d 时, HBO 组及模型组巢蛋白含量均显著高于对照组 (均

$P < 0.05$);HBO 治疗后 7 d 时,发现 HBO 组巢蛋白表达达到较高水平,且显著高于模型组及对照组 ($P < 0.01$);HBO 治疗后 14 d 时,发现 HBO 组巢蛋白表达开始下降,但此时仍显著高于模型组 ($P < 0.05$) 及对照组 ($P < 0.01$),具体数据详见表 2。

二、大鼠 β -catenin 与巢蛋白荧光强度的相关性分析

通过激光共聚焦显微镜分别检测各组大鼠 β -catenin 与巢蛋白的荧光强度,经相关性分析后发现 β -catenin 与巢蛋白荧光强度具有显著相关性 ($r = 0.815, P < 0.01$),即 β -catenin 与巢蛋白荧光强度具有直线回归关系 ($r^2 = 0.66, P < 0.01$),具体情况详见图 1。

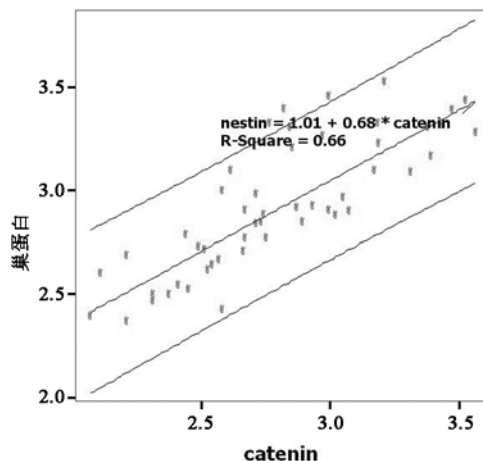


图 1 HBO 干预后 HBID 大鼠 β -catenin 与巢蛋白的相关性分析

三、HBO 治疗后 β -catenin 总蛋白与 β -catenin 核蛋白的变化

HBO 治疗后 21 h 时,发现 HBO 组 β -catenin 总蛋白及核蛋白含量均开始增加,但与 HBO 治疗后 3 h 时比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);HBO 治疗后 3 d 时,发现 HBO 组 β -catenin 总蛋白及核蛋白均显著高

表 1 HBO 治疗后不同时间点各组大鼠 β -catenin 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	只数	β -catenin 蛋白表达					
		HBO 治疗后 3 h	HBO 治疗后 21 h	HBO 治疗后 3 d	HBO 治疗后 5 d	HBO 治疗后 7 d	HBO 治疗后 14 d
对照组	60	2.39 \pm 0.21	2.35 \pm 0.22	2.34 \pm 0.24	2.34 \pm 0.24	2.30 \pm 0.23	2.25 \pm 0.20
模型组	60	2.42 \pm 0.25	2.59 \pm 0.21	2.81 \pm 0.22	2.69 \pm 0.23	2.59 \pm 0.23	2.28 \pm 0.19
HBO 组	60	2.45 \pm 0.22	2.73 \pm 0.26 ^a	2.97 \pm 0.23 ^b	3.23 \pm 0.31 ^{bd}	3.18 \pm 0.29 ^{bd}	2.59 \pm 0.23 ^{ac}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与模型组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

表 2 HBO 治疗后不同时间点各组大鼠巢蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	只数	巢蛋白表达					
		HBO 治疗后 3 h	HBO 治疗后 21 h	HBO 治疗后 3 d	HBO 治疗后 5 d	HBO 治疗后 7 d	HBO 治疗后 14 d
对照组	60	2.53 \pm 0.30	2.54 \pm 0.29	2.49 \pm 0.26	2.46 \pm 0.26	2.37 \pm 0.27	2.15 \pm 0.25
模型组	60	2.65 \pm 0.28	2.78 \pm 0.33	2.99 \pm 0.29	2.89 \pm 0.28	2.69 \pm 0.26	2.37 \pm 0.27
HBO 组	60	2.66 \pm 0.24	2.87 \pm 0.26	3.02 \pm 0.27 ^a	3.11 \pm 0.28 ^b	3.37 \pm 0.31 ^{bd}	2.75 \pm 0.29 ^{bc}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与模型组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

于对照组 ($P < 0.05$); HBO 治疗后 5 d 时,发现 HBO 组 β -catenin 总蛋白及核蛋白均达到较高水平,显著高于 HBO 治疗后 3 d 时水平 ($P < 0.01$),同时也显著高于对照组及模型组相同时间点水平 ($P < 0.01$); HBO 治疗后 7 d 时,发现 HBO 组 β -catenin 总蛋白与核蛋白仍维持在较高水平; HBO 治疗后 14 d 时,发现 HBO 组 β -catenin 总蛋白及核蛋白含量均显著降低 ($P < 0.01$)。HBO 组 β -catenin 总蛋白及核蛋白表达情况详见图 2~4。

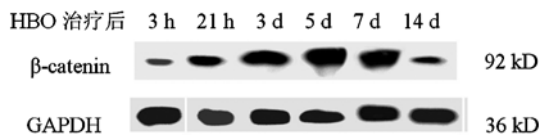


图 2 HBO 治疗后不同时间点 HBO 组大鼠 β -catenin 总蛋白表达

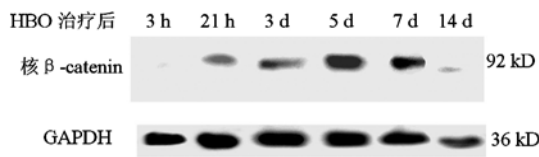
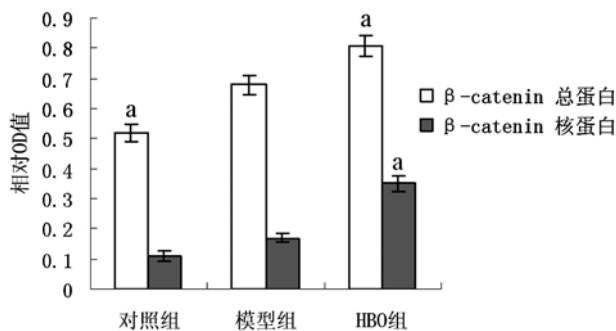


图 3 HBO 治疗后不同时间点 HBO 组大鼠 β -catenin 核蛋白表达



注:与模型组比较,^a $P < 0.01$

图 4 HBO 治疗后 5 d 时各组大鼠 β -catenin 总蛋白及核蛋白比较

讨 论

Wnt 信号途径是调控机体细胞生长增殖的关键途径,它与神经发生及 NSCs 增殖密切相关^[6,11]。Wnt 信号途径被激活后,Wnt 蛋白与干细胞表面受体 Frizzles 跨膜蛋白结合并进入细胞内,能抑制结肠腺瘤性息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)蛋白、糖原合成酶(GSK-3 β)、轴素(Axin)、 β -连环蛋白(β -catenin)复合物激酶活性,活化的 β -catenin 在胞质内大量聚集,并进入细胞核内与淋巴增强因子(lymphoid enhancer factor, Lef)/T 细胞因子(T-cell factor, Tcf)家族的转录因子结合以激活转录因子,同时还能进一步激活靶基因(如 C-myc、Cyclin D1)开始转录,从而促进细胞增殖,因此 β -catenin 被认为是 Wnt 信号途径细胞内通路的主要调控蛋白^[8];当 Wnt 信号途径未被激活时,

β -catenin 蛋白多与 β -catenin 降解复合物结合而发生降解,故正常情况下细胞内 β -catenin 蛋白表达水平相对较低。

本研究通过免疫荧光双标法检测,发现对照组 β -catenin 蛋白与巢蛋白表达水平均较低,与相关文献报道结果基本一致^[8]。HIBD 大鼠经 HBO 治疗后 3 h 时,发现 HBO 组及模型组细胞浆内 β -catenin 表达水平均增强;经 HBO 治疗后 3 d 时,发现模型组 β -catenin 蛋白及巢蛋白表达均达到较高水平,提示缺氧缺血刺激可促进新生大鼠 NSCs 增殖^[12],其机制是否与 β -catenin 蛋白相关还有待进一步研究。在 HBO 治疗后第 5 天时,发现模型组 β -catenin 蛋白及巢蛋白表达均开始下降,提示缺氧缺血虽能刺激 NSCs 增殖,但新生大鼠缺氧缺血后脑内微环境发生改变,信号传导通路也发生了相应变化,可能不利于增殖 NSCs 存活,故导致 β -catenin 蛋白及巢蛋白表达开始减弱^[13]。HBO 组 β -catenin 蛋白于 HBO 治疗后第 5 天时达到较高水平,随后逐渐下降;而巢蛋白则于 HBO 治疗后 21 h 时开始增加,于 HBO 治疗后第 7 天时达到较高水平,于 HBO 治疗后第 14 天时开始下降,且仍显著高于模型组同期水平,可见 HBO 治疗有助于增强巢蛋白表达,其达峰时间晚于 β -catenin 蛋白。经免疫荧光双标检测发现,HIBD 大鼠 β -catenin 蛋白与巢蛋白具有共表达关系,提示巢蛋白增强(即 NSCs 增殖)可能与 Wnt 信号途径中 β -catenin 蛋白活化有关。为进一步证实该假说,本研究对 HBO 治疗后不同时间点 β -catenin 蛋白与巢蛋白表达进行相关性分析,发现巢蛋白表达与 β -catenin 蛋白表达呈线性相关性,提示巢蛋白表达与 β -catenin 蛋白表达密切相关。

综上所述,本研究采用 Western blot 法对 HIBD 大鼠 β -catenin 总蛋白及核蛋白进行检测,发现 HIBD 新生大鼠经 HBO 治疗后,其 β -catenin 总蛋白及 β -catenin 核蛋白均明显增加,并于 HBO 治疗后 5 d 时达到较高水平,与免疫荧光双标结果基本一致;另外大鼠 β -catenin 核蛋白表达增强,提示 HBO 治疗可促进 β -catenin 蛋白向细胞核内转移,而细胞核内 β -catenin 转移是 Wnt 途径活化的标志^[14-15],提示 HBO 治疗可激活 Wnt 途径,促进下游途径转录,进一步证明 HBO 促进 NSCs 增殖可能与增强 β -catenin 蛋白活化有关。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准. 中国当代儿科杂志, 2005, 7: 97-98.
- [2] Badr AE, Yin W, Mychaskiw G, et al. Effect of hyperbaric oxygen on striatal metabolites: a microdialysis study in awake freely moving rats after MCA occlusion. Brain Res, 2001, 916: 85-90.
- [3] Vehkamp R, Siebing DA, Heiland S. Hyperbaric oxygen induces rapid

protection against focal cerebral ischemia. *Brain Res*, 2005, 1037:134-138.

[4] 王晓莉,赵岩松,杨于嘉,等. 高压氧治疗对 HIBD 新生大鼠内源性神经干细胞增殖的影响. *中华物理与康复医学杂志*, 2009, 31:309-312.

[5] Wang XL, Zhao YS, Yang YJ, et al. Therapeutic window of hyperbaric oxygen therapy for hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. *Brain Res*, 2008, 1222:87-94.

[6] Hayashi T, Iwai M, Ikeda T, et al. Neural precursor cells division and migration in neonatal rat brain after ischemic/hypoxic injury. *Brain Res*, 2005, 1038:41-49.

[7] Wang XL, Yang YJ, Xie M, et al. Proliferation of neural stem cells correlates with Wnt-3 protein in hypoxic-ischemic neonate rats after hyperbaric oxygen therapy. *Neuroreport*, 2007, 18:1753-1756.

[8] Zechner D, Fujita Y, Hulsken J, et al. Beta-Catenin signals regulate cell growth and the balance between progenitor cell expansion and differentiation in the nervous system. *Dev Biol*, 2003, 258:406-418.

[9] Rice JE, Vannucci RC, Brierley JB. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Ann Neurol*, 1981, 9:131-141.

[10] Hermann A, Maisel M, Wegner F, et al. Multipotent neural stem cells from the adult tegmentum with dopaminergic potential develop essential properties of functional neurons. *Stem Cells*, 2006, 24:949-964.

[11] Hirabayashi Y, Gotoh Y. Stage-dependent fate determination of neural precursor cells in mouse forebrain. *Neurosci Res*, 2005, 51:331-336.

[12] Iwai M, Ikeda T, Hayashi T, et al. Temporal profile of neural stem cell proliferation in the subventricular zone after ischemia/hypoxia in the neonatal rat brain. *Neurosci Res*, 2006, 28:461-468.

[13] Miller RH. The promise of stem cells for neural repair. *Brain Res*, 2006, 1091:258-264.

[14] Yamamoto H, Ochiya T, Takeshita F, et al. Enhanced skin carcinogenesis in cyclin D1 conditional transgenic mice; Cyclin D1 alters keratinocyte response to calcium-induced terminal differentiation. *Cancer Res*, 2002, 62:1641-1647.

[15] Luo Y, Cai J, Xue H, et al. SDF1 alpha/CXCR4 signaling stimulates beta-catenin transcriptional activity in rat neural progenitors. *Neurosci Lett*, 2006, 398:291-295.

(修回日期:2010-04-20)

(本文编辑:易浩)

· 短篇论著 ·

生物反馈训练改善脑损伤偏瘫患者握力的临床观察

侯红 王彤 李奇

偏瘫是脑损伤患者最常见的症状, 上肢和手功能障碍的恢复是目前偏瘫患者康复训练的难点^[1], 而肌力的训练在偏瘫患者康复治疗中一直存在争议。本研究重点观察了应用生物反馈技术对 28 例偏瘫患者进行握力训练的情况, 现报告如下。

一、资料与方法

研究对象为 2008 年 3 月至 2009 年 9 月入住我院康复科的偏瘫患者 56 例, 其中脑出血 17 例, 脑梗死 33 例, 脑外伤 6 例; 男 31 例, 女 25 例; 年龄 12 ~ 62 岁; 病程 1 ~ 12 个月。入选标准如下: 均经头颅 CT 或 MRI 检查明确诊断; 患手功能采用 Brunnstrom 分期评估为 5 ~ 6 期; 患手屈肌张力采用改良 Ashworth 分级评定为 0 ~ 1 级; 无严重认知障碍, 治疗配合; 有较强的康复欲望和家庭支持。排除标准: 有严重高血压病或心肺

系统疾病; 严重的关节疼痛; 视力、听力及理解能力有严重障碍。将符合上述条件的 56 例患者分为常规组和反馈组, 每组 28 例。2 组一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

常规组: 接受以神经肌肉促进技术、运动器械训练及医疗体操等为主的常规康复训练。

反馈组: 除接受上述常规康复训练外, 采用英国产 E-link 综合功能康复评估及运动反馈系统 (简称 E-link) 提供的“虚拟游戏”进行康复训练。具体方法如下: 患者取坐位, 双上肢置于桌上, 患手握住握力计, 必要时用健手辅助使握力计保持竖直位。握力计的输出线通过数据转换盒与电脑连接, 选择 3 档进行训练。训练前先测试患者的最大握力, 连测 3 次, 取平均值, 要求变异系数 $< 15\%$, 电脑会根据测定值

表 1 2 组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	病程(月)	偏瘫侧别(例)		病变性质(例)		
		男	女			右侧	左侧	脑出血	脑梗死	脑外伤
常规组	28	15	13	39.6 ± 14.3	3.5 ± 2.0	14	14	8	17	3
反馈组	28	16	12	39.1 ± 19.0	3.7 ± 1.2	13	15	9	16	3

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.02.002

作者单位: 210024 南京, 南京医科大学第一附属医院康复医学科

通信作者: 王彤, Email: wangtong60621@yahoo.com.cn