

胞二磷胆碱结合康复训练对脑缺血大鼠神经可塑性的影响

毕然然 崔宝娟 王珊珊 王道清 王晓红 孙强三

【摘要】目的 观察胞二磷胆碱结合康复训练对脑缺血大鼠运动功能及钙结合蛋白(S100)、 β 微管蛋白(β -tubulin)的影响。**方法** 120只成年雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠采用Longa线栓法制作大鼠左侧大脑中动脉闭塞(MCAO)模型,选出造模成功后符合标准的96只大鼠分为对照组、药物组、康复组、药物联合康复组,每组24只。造模成功后3d,对照组不做任何干预,药物组开始给予胞二磷胆碱(每天500mg/kg体重),康复组开始进行滚笼、平衡木、转棒、网屏等训练,药物联合康复组既给予胞二磷胆碱,又给予康复训练。各组分别在造模后第7、14、21天时进行行为学评估综合评分;各组取脑组织行免疫组化法观察缺血周围皮质S100、 β -tubulin的表达。**结果** ①各组大鼠随时间推移行为学评分均逐渐减少,药物组造模后第7、14、21天以及康复组、药物联合康复组造模后第7天行为学评分分别与同一时间点对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);康复组、药物联合康复组造模后第14、21天行为学评分明显优于同一时间点对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且药物联合康复组降低更明显($P < 0.01$)。②造模后第7天药物组、康复组S100、 β -tubulin的表达水平与同一时间点对照组比较,增加不明显($P > 0.05$);造模后第7天药物联合康复组S100、 β -tubulin的表达水平较同一时间点药物组、康复组增加明显,差异有统计学意义($P < 0.01$);造模后第14、21天时药物组、康复组、药物联合康复组S100、 β -tubulin的表达水平较对照组增加($P < 0.05$),且药物联合康复组较药物组、康复组增加更显著($P < 0.01$)。**结论** 胞二磷胆碱结合合理有序的康复训练能明显改善脑缺血大鼠运动功能,其机制可能与缺血周围皮质S100、 β -tubulin表达上调有关。

【关键词】 脑缺血; 胞二磷胆碱; 康复训练; 钙结合蛋白; β 微管蛋白

The effects of citicoline combined with rehabilitative training on neural plasticity after focal cerebral ischemia

BI Ran-ran*, CUN Bao-juan, WANG Shan-shan, WANG Dao-qing, WANG Xiao-hong, SUN Qiang-san.

*Department of Rehabilitation, the Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

Corresponding author: SUN Qiang-san, Email: sunqsan@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of citicoline combined with rehabilitative training on motor function after focal cerebral ischemia. **Methods** One hundred and twenty male adult Sprague-Dawley rats (3 months old) were subjected to left middle cerebral artery occlusion (MCAO) by suturing. Ninety-six of them were randomly divided into four groups of 24: a control group, a drug group, a rehabilitative training group, and a drug combined with rehabilitative training group. The rats in the control group did not receive any treatment. Three days after reperfusion, those in the drug group received 500 mg/kg of citicoline daily; those in the rehabilitative training group received motor training including balancing, grasping, rotating and walking exercises; those in the combined group received both citicoline and the motor training program. Behavioral tests were administered at the 7th, 14th and 21st days after MCAO. At the same time points, immunohistochemistry was used to detect calcium-binding protein S100 and β -tubulin expression in the peri-ischemia region of the cortex. **Results** ①As compared with the control group, the drug group at the 7th, 14th and 21st day after MCAO and the other two groups at the 7th day after MCAO showed no significant difference in average behavior scores. But at the 14th and 21st day the rehabilitative training group as well as the drug combined with rehabilitative training group had average behavior scores significantly superior to those of the control group, especially in the drug combined with rehabilitative training group. ②As compared with the control group, the expression of S100 and β -tubulin in the drug and rehabilitative training groups at the 7th day after MCAO showed no significant difference. In the drug combined with rehabilitative training group the average

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.07.004

基金项目:山东省中医药管理局基金项目(2005046)

作者单位:250033 济南,山东大学第二医院康复医学科(毕然然、崔宝娟、王道清、王晓红、孙强三);山东省交通医院康复医学科(王珊珊)

通信作者:孙强三,Email:sunqsan@126.com

score was significantly higher than in the other groups at the 7th day after MCAO. All the other groups had average scores significantly higher than that of the controls at the 14th and 21st day after MCAO, especially the drug combined with rehabilitative training group. **Conclusions** Citicoline combined with rehabilitative training can significantly improve motor function recovery in rats. The effect of the combined modalities was more obvious, and the functional enhancement might be partially attributable to the up-regulation of S100 and β -tubulin in the cortex.

【Key words】 Cerebral ischemia; Citicoline; Rehabilitative training; Calcium-binding protein; β -tubulin

脑血管病是目前神经系统常见病和多发病,临床上采用药物结合康复训练进行治疗,取得了满意疗效。微管蛋白(tubulin)作为神经细胞发生的标志蛋白,在神经细胞的生长发育过程及成熟期决定神经结构的可塑性;钙结合蛋白(S100)是神经系统的特异性蛋白,作为胶质源性的有丝分裂原,影响细胞骨架的聚合和解聚。目前单独药物或康复训练对脑缺血大鼠神经可塑性以及运动功能影响的机制研究较多,而关于药物结合康复训练综合疗法的作用机制目前国内外研究较少。本研究通过制备急性局灶性大脑中动脉缺血动物模型,运用行为学综合评分及免疫组化等检测方法,观察药物及康复训练对大鼠脑缺血损伤后梗死灶周围 S100 以及 β -tubulin 的表达、大鼠脑缺血后的运动功能的影响,旨在探索药物联合康复训练对脑缺血损伤可能的作用机制,为临床上综合治疗脑缺血提供理论依据。

材料与方法

一、实验动物与分组

选用成年清洁级雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 120 只,体重 220 ~ 280 g,鼠龄 3 个月,由山东中医药大学实验动物中心提供[动物许可证号:SCXK(鲁)20050015]。采用 Longa 等^[1]颈总动脉线栓法制备大鼠左侧大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型,大鼠于清醒后参照 Longa 法^[1]进行神经功能评分,评分 1 ~ 3 分的大鼠纳入本研究,共 96 只。将符合实验标准的大鼠分为对照组、药物组、康复组及药物联合康复组,每组 24 只。各组大鼠又分为造模后第 7, 14, 21 天 3 个时间点,每个时间点 8 只。

二、实验方法

(一)大鼠 MCAO 模型制备

将纳入本研究的 96 只大鼠于造模前 24 h 禁食,但不禁水。参考 Longa 等^[1]介绍的线栓法复制 MCAO 模型。将大鼠用 10% 水合氯醛(3.5 ml/kg 体重)腹腔注射麻醉,将其固定于仰卧位,颈部正中切口,依次分离组织,暴露左侧颈总动脉(common carotid artery, CCA),分离出颈内动脉(internal carotid artery, ICA)、颈外动脉(external carotid artery, ECA)。结扎 ECA 主干尽量靠近分叉处,在离分叉约 10 mm 处结扎 CCA,

再于结扎线前的血管上用眼科剪剪一小口,轻推尼龙线尾端经 CCA 分叉部沿 ICA 入颅,至大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)遇阻力时即停止,从动脉分叉处插入长度约 1.8 ~ 2.0 cm,固定尼龙线,缝合皮肤。1.5 h 后,将尼龙线轻轻拉出 1 cm 左右即可造成再灌注。

(二)治疗方法

对照组大鼠术后置普通笼中饲养,不予以任何干预措施。药物组大鼠于造模后 72 h 开始每天给予胞二磷胆碱 500 mg/kg 体重(山东齐鲁制药厂出产,剂量参照文献[2])腹腔注射,康复组大鼠于造模后 72 h 置于自制滚筒式网状训练器内进行转动训练、平衡木上行走训练、转棒上转动训练及网屏抓握训练。训练的强度按循序渐进的原则进行,通常情况下,上述各项训练均为 15 min,共 1 h, 6 d/周。大鼠造模后 1 周内的训练强度稍减量,此时大鼠肢体瘫痪,可以给予一定的辅助。药物联合康复组给予以上 2 种干预措施。

具体康复训练方法^[3-6]如下。

1. 滚筒式网状训练器内训练:采用长 100 cm、直径 60 cm 的圆形网状仪器,该仪器底座有一固定架,一端有一手摇柄,可手摇按 5 转/min 进行转动训练。大鼠于该仪器内可进行抓握、旋转、行走等运动训练。

2. 平衡木训练:采用长 170 cm、宽 2 cm 的方木棒,平放在距地面 7 cm 处,让鼠在木棒上行走,训练其平衡功能。

3. 转棒训练:取长 150 cm、直径 4.5 cm 的圆木棒一根,中点固定在 3 转/min 的转动器上,以顺时针、逆时针方向交替转动,训练大鼠的动态平衡功能。

4. 网屏训练:网屏为 50 cm × 40 cm 网带,网眼为 1 cm × 1 cm,网屏距地面高度为 80 cm,下方铺以 12 cm 厚的海绵。先将网屏水平放置,将大鼠放在其上,然后缓缓地将一端抬高,在 2 s 内转为垂直位并保持 5 s,以训练大鼠前爪抓握能力及肌力。

三、神经功能行为评估

各组大鼠分别于造模后第 7, 14, 21 天 3 个时间点进行下列行为评估,同时计算每只大鼠各项评分之和,作为其综合评分。

1. 神经功能评定:按 Bederson 等^[6]制定的标准评分,评分分为 4 个等级。0 分——未见行为缺陷;1

分——前肢屈曲(即提尾悬空实验阳性);2分——侧推抵抗力下降(即侧向推力实验阳性),伴前肢屈曲,无转圈行为;3分——同2分行为,伴自发性旋转。

2. 平衡木行走测评:评分标准共分6个等级。0分——能跳上平衡木,在上面行走不会跌到;1分——能跳上平衡木,在上面行走,跌倒几率 < 50%;2分——能跳上平衡木,在上面行走,跌倒几率 > 50%;3分——在健侧后肢帮助下能跳上平衡木,但受累的瘫侧后肢不能帮助向前移动;4分——在平衡木上不能行走,但可坐在上面;5分——将鼠放在平衡木上会掉下来。

3. 转棒上行走测评:评分标准分为4个等级。0分——转动过程中,鼠可在棒上行走;1分——转动过程中,鼠不会掉下来,时间 60 s 以上;2分——转动开始后鼠从棒上掉下来;3分——转动开始前,鼠就从棒上掉下来。

4. 网屏实验:评分标准分为4个等级。0分——前爪握住网屏大约 5 s 之久,不会掉下来;1分——暂时握住网屏,滑落一段距离,但没有掉下来;2分——在 5 s 内掉下来;3分——网屏转动时,鼠即刻掉下来。

四、脑组织的取材

各组大鼠于造模后第 7, 14, 21 天各时间点进行行为学评分后,腹腔注射 10% 水合氯醛(3.5 ml/kg 体重)麻醉,开胸暴露心脏,经心尖插入钝注射针头至主动脉根部,剪开右心耳,快速灌注温生理盐水约 200 ml,再注入 4% 多聚甲醛(0.1 M PBS 配置,PH 7.4)400 ml,先快后慢,持续 1 h。然后断头取脑,将取出的脑组织放入 4% 多聚甲醛溶液中固定,备用。

五、免疫组织化学分析

取大鼠脑组织,分离右半球,在视交叉前 2 mm 至视交叉后 2 mm 范围内冠状取材,脱水、石蜡包埋,然后将石蜡包埋的脑组织切成 10 μm 厚的组织片,裱于经多聚赖氨酸处理的清洁玻片上,60 °C 烤箱内烘烤 1 h 后放入 4 °C 冰箱内备用。石蜡切片经二甲苯脱蜡(40 min × 2 次)后,依次以 100%、95%、80% 乙醇脱水;抗原修复:切片置于乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)微波修复 15 min,室温冷却 30 min,0.01 M 磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)冲洗 3 次,3 min/次;滴加 3% 过氧化氢溶液(PV9000 试剂盒中 A 液,中杉公司产)20 min;PBS 冲洗 3 次,3 min/次;滴加动物血清(试剂盒中 B 液)10 min,分别滴加 S100 单克隆抗体(S100 beta, Abcam 公司生产,1:100)、tubulin 单克隆抗体(β tubulin class III, Bioworld Technology 产,1:20),室温下孵育过夜;次日滴加生物素标记的山羊抗兔的二抗(试剂盒中 C 液),室温下孵育 1 h;PBS 冲洗 3 次,3 min/次;滴加链

霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶溶液(试剂盒中 D 液),室温下孵育 30 min;PBS 冲洗 3 次,3 min/次;滴加二甲苯联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色剂,显微镜下观察其显色较好时,置于自来水中终止显色;依次经苏木素复染,2% 盐酸乙醇分化,泛蓝;经 80%、95%、100% 乙醇脱水,二甲苯透明,最后中性树胶封片,贴标签备查。

六、图像分析

采用 Olympus 光学显微镜下观察,每只大鼠检查 5 张切片,每张切片在显微镜下随机选取 3 个 400 倍的视野,观察 S100、β-tubulin 的阳性细胞的表达情况。利用 Image Pro Plus 图像分析仪计数阳性细胞数。

七、统计学分析

应用 SPSS 13.0 版统计学软件进行数据分析,数据以($\bar{x} \pm s$)表示。主效应与协同效应间采用析因分析。各个组之间不同时间点比较应用单因素方差分析;每组各时间点比较用单因素方差分析及 Newman-Keuls 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、行为学评估

各组大鼠随时间推移行为学评分均逐渐减少,药物组造模后第 7, 14, 21 天以及康复组、药物联合康复组造模后第 7 天行为学评分分别与同一时间点对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);康复组、药物联合康复组造模后第 14, 21 天行为学评分明显优于同一时间点对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且药物联合康复组降低更明显($P < 0.01$)。详见表 1。

表 1 各组行为学评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	只数	造模后第 7 天	造模后第 14 天	造模后第 21 天
对照组	24	11.25 ± 1.70	7.50 ± 1.29	5.78 ± 1.75
药物组	24	7.75 ± 4.57	7.00 ± 1.82	4.50 ± 1.29
康复组	24	8.25 ± 1.25	4.75 ± 0.95 ^a	1.75 ± 0.5 ^{ac}
药物联合康复组	24	6.57 ± 1.50	2.25 ± 0.95 ^{bcd}	0.50 ± 0.57 ^{bcd}

注:与对照组同一时间点比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与药物组同一时间点比较,^c $P < 0.05$;与康复组同一时间点比较,^d $P < 0.05$

二、免疫组织化学指标检测结果

造模后第 7 天药物组、康复组 S100、β-tubulin 的表达水平与同一时间点对照组比较,增加不明显,差异无统计学意义($P > 0.05$);造模后第 7 天药物联合康复组 S100、β-tubulin 的表达水平较同一时间点药物组、康复组增加明显,差异有统计学意义($P < 0.01$);造模后第 14, 21 天时药物组、康复组、药物联合康复组 S100、β-tubulin 的表达水平较对照组增加,差异有统计学意义($P < 0.05$),且药物联合康复组较药物组、康复

组增加更显著($P < 0.01$), 详见表 2、3 和图 1、2。

表 2 各组不同时间点 β -tubulin 阳性细胞计数比较 (个, $\bar{x} \pm s$)

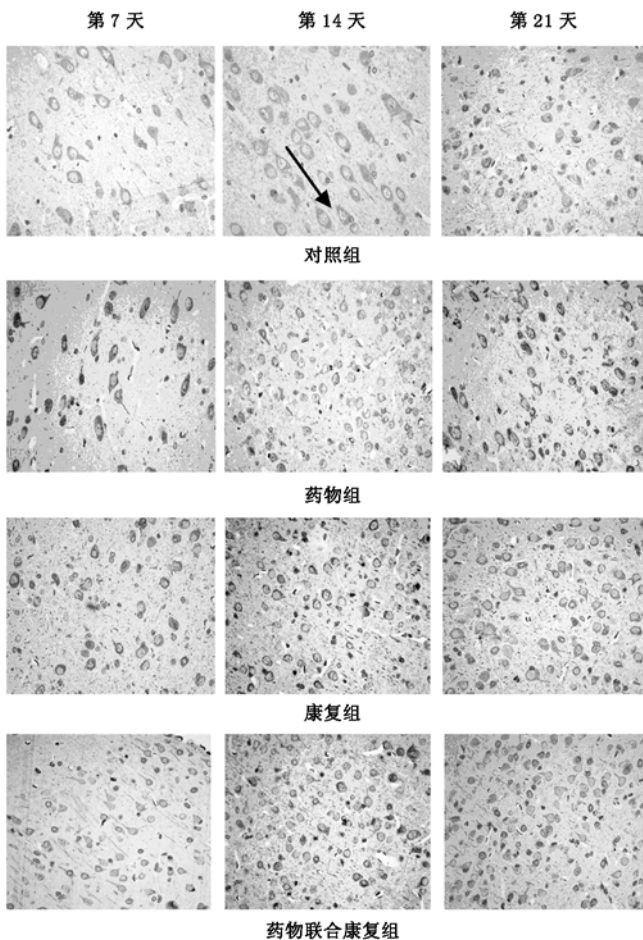
组别	只数	造模后第 7 天	造模后第 14 天	造模后第 21 天
对照组	24	36.40 \pm 2.30	77.00 \pm 5.43	66.60 \pm 2.70
药物组	24	37.60 \pm 3.84	89.80 \pm 5.31 ^a	71.80 \pm 2.38 ^a
康复组	24	38.20 \pm 4.49	92.60 \pm 5.72 ^a	72.20 \pm 2.58 ^a
药物联合康复组	24	80.20 \pm 4.14 ^{bcd}	108.80 \pm 8.10 ^{bcd}	87.80 \pm 7.36 ^{bcd}

注:与对照组同一时间点比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与药物组同一时间点比较,^c $P < 0.05$;与康复组同一时间点比较,^d $P < 0.05$

表 3 各组不同时间点 S100 阳性细胞计数比较 (个, $\bar{x} \pm s$)

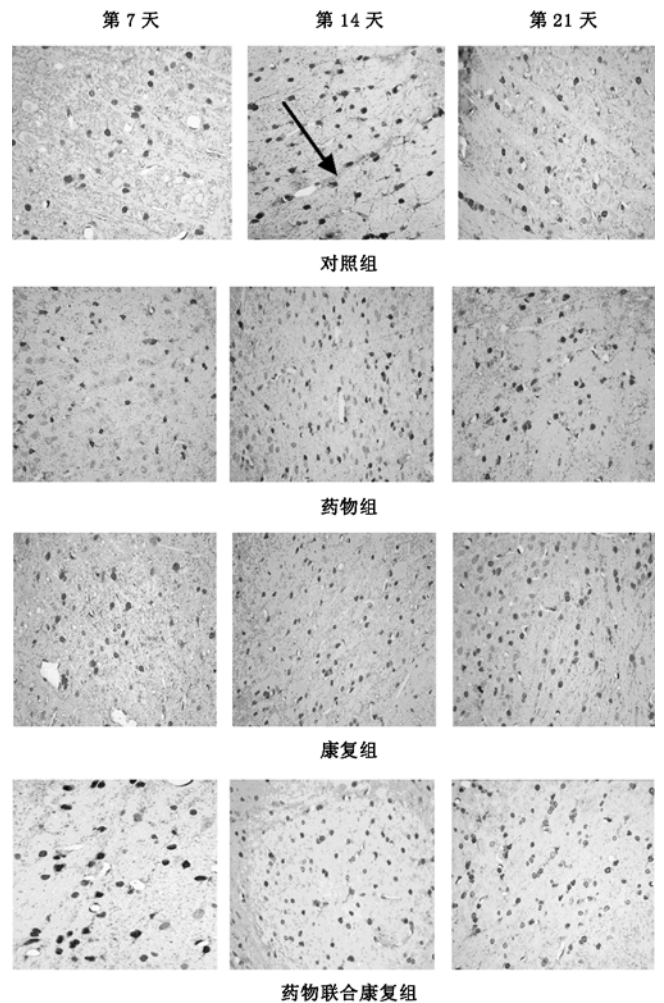
组别	只数	造模后第 7 天	造模后第 14 天	造模后第 21 天
对照组	24	15.80 \pm 3.19	25.20 \pm 1.92	19.80 \pm 2.16
药物组	24	16.40 \pm 2.30	28.20 \pm 2.28 ^a	22.80 \pm 2.38 ^a
康复组	24	16.60 \pm 2.40	28.00 \pm 2.54 ^a	23.80 \pm 1.92 ^a
药物联合康复组	24	21.80 \pm 2.38 ^{bcd}	34.80 \pm 2.38 ^{bcd}	28.40 \pm 2.07 ^{bcd}

注:与对照组同一时间点比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与药物组同一时间点比较,^c $P < 0.05$;与康复组同一时间点比较,^d $P < 0.05$



注:图中第 7,14,21 天为各组的时间点,箭头为阳性细胞

图 1 β -tubulin 在各组不同时间点梗死周围区的表达(免疫组织化学染色, $\times 400$)



注:图中第 7,14,21 天为各组的时间点,箭头为阳性细胞

图 2 S100 在各组不同时间点梗死周围区的表达(免疫组织化学染色, $\times 400$)

讨 论

目前药物配合康复训练在脑缺血的临床治疗中取得一定的疗效,但具体机制不详。胞二磷胆碱作为磷脂酰胆碱膜生物合成的重要媒介,是唯一已经证明在中重度脑卒中患者有神经保护作用的药物^[2]。运动训练能促进脑缺血疾病的康复,无论在动物实验^[7]中还是临床实践^[8]中都已受到肯定和重视,它不仅能改善偏瘫侧肢体功能和心血管适应性^[8],还能促进损伤大脑的神经恢复^[9-11]。

一、胞二磷胆碱及康复训练对脑缺血后运动功能的影响

本实验中发现,在造模后 1、2 d 进行康复训练的大鼠死亡率较高,可能与造模后存在脑水肿、过早康复训练加重脑损伤,甚至严重脑水肿导致脑疝的发生有关,故本实验选择造模后第 3 天开始给予干预。本实验中发现,造模后药物组第 7、14、21 天的行为学综合

评分与对照组组比较,降低不明显,考虑药物组大鼠未参与康复训练,对行为学评分的评估方法较陌生,故评分与对照组比较差异不明显。造模后第 7 天康复组和药物联合康复组行为学评分与同一时间点对照组比较,差异无统计学意义,可能与应用胞二磷胆碱以及康复训练时间较短有关。造模后第 14 及 21 天时康复组和药物联合康复组行为学综合评分较对照组明显降低,且药物联合康复组降低更显著。推测胞二磷胆碱配合康复训练能促进脑缺血后神经功能的恢复,其具体机制:胞二磷胆碱的神经保护机制具体不详,目前研究的结果显示,胞二磷胆碱作为卵磷脂合成的中间体,可能是通过降低游离脂肪酸的释放控制脑损伤的进展^[12]。在脑卒中过程中胞二磷胆碱可以增强细胞膜的稳定性并且减少自由基的释放^[13]。同时,胞二磷胆碱还能通过提高大脑皮质和新纹状体中的三磷酸腺苷浓度起到神经元保护作用^[2]。Lee 等^[14]也证实,胞二磷胆碱不仅对急性脑缺血患者有效,对慢性脑缺血伴认知障碍的患者同样有效。

康复训练能促使神经功能的恢复,其可能的机制^[15,16]:(1)脑缺血后,康复训练可以通过增加感觉输入,激活更多的星形胶质细胞,改善神经元的微环境,分泌多种营养因子,促进损伤修复,诱导神经前体细胞分裂和增殖;(2)康复训练可以促进梗死灶周围某些保护性神经因子的分泌,抑制细胞外 Ca^{2+} 内流、钙蛋白激酶的激活、神经细胞骨架的崩解,稳定细胞内环境,保护缺血缺氧神经元,促进树突中某种蛋白的合成,刺激和促进神经细胞树突分支、轴突再生,从而引起突触重塑、神经细胞功能的恢复与代偿。

二、胞二磷胆碱及康复训练对 S100 和 β -tubulin 的影响

脑缺血后大脑功能会发生以胶质细胞和神经元的变化为主的可塑性改变。在局灶性脑缺血的急性期之后,缺血区周围的存活神经元将发生轴突出芽取代死亡神经元空缺的位置和机能。在此过程中,损伤区神经元的变化主要为轴突出芽和突触重组,以及一些促生长蛋白质的高表达^[17],这些蛋白质的高表达有利于神经功能的恢复。其中,S100B 主要由胶质细胞,特别是星形胶质细胞合成和分泌,作用于神经元及其生长环境,促进神经元的存活和神经突触的生长,是胶质细胞与神经元之间相互作用的桥梁。S100B 还可以促进轴突向外生长;增加 ATP 酶的活性,影响微管、微丝的解聚,同时具有神经营养作用,能帮助一些特殊神经元如皮层神经元、运动神经元的生长并增加发育中和损伤后的神经元存活^[18-19]。

神经细胞骨架是维持轴突正常形态、结构及功能的重要亚细胞结构。脑损伤后,神经细胞骨架崩解,轴

突快速运输系统中断,并破坏细胞间的传递,因此,维持细胞骨架的稳定是保护神经结构的关键环节。微管是细胞骨架的重要组分,tubulin 是微管的主要化学成分,是构成微管的基本单位^[20]。神经细胞突起中 70% 的蛋白质成分为 tubulin, β -tubulin 作为一种神经细胞特异性的微管蛋白,参与介导、支持轴突和树突的生长与分化,并可起到稳定新建突触的作用。

本实验通过免疫组织化学方法从蛋白水平检测缺血周围区 S100、 β -tubulin 的表达,显示联合治疗组 S100、 β -tubulin 的阳性细胞数大于其他实验组及对照组,差异具有统计学意义。且 S100、 β -tubulin 表达的时间分布为 7 d 开始增加,14 d 达最高峰,至 21 d 逐渐减少,但仍保持较高水平,且明显高于对照组。由此推测胞二磷胆碱配合康复训练促进脑缺血后神经功能恢复的机制可能是通过激活和促进神经胶质细胞分泌 S100 蛋白,作用于神经元,增加 ATP 酶的活性,抑制细胞内 Ca^{2+} 内流,从而抑制神经细胞骨架的解聚,并促进 β -tubulin 表达增加,促进受损神经细胞功能恢复,刺激和促进神经细胞树突分支、轴突再生,从而促进脑缺血后神经功能缺损的恢复。但是胞二磷胆碱配合康复训练促进脑缺血后神经功能恢复的机制可能是多方面的,其他机制有待于进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*, 1989, 20: 84-91.
- [2] Hurtado O, Moro MA, Cardenas A, et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis*, 2005, 18:336-345.
- [3] Ding Y, Li J, Lai Q, et al. Motor balance and coordination training enhances functional outcome in rat with transient middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience*, 2004, 123:667-674.
- [4] 徐莉,李玲. 康复训练后脑梗死大鼠功能恢复的评估以及机理研究进展. *中华物理医学与康复杂志*, 2000, 22:307-310.
- [5] 杜厚伟,刘楠,陈荣年,等. 康复训练对脑缺血大鼠神经功能恢复和脑组织中白介素 10 含量变化的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28:149-152.
- [6] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of neurologic examination. *Strokes*, 1986, 17:472-476.
- [7] Kim MW, Bang MS, Han TR, et al. Exercise increased BDNF and tkB in the contralateral hemisphere of the ischemic rat brain. *Brain Res*, 2005, 1052:16-21.
- [8] Macko RF, Ivey FM, Forester LW, et al. Treadmill exercise rehabilitation improves ambulatory function and cardiovascular fitness in patients with chronic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke*, 2005, 36:2206-2211.
- [9] Gomez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, et al. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neuro-*

- physiol, 2002, 88:2187-2195.
- [10] Ang ET, Wong PT, Mochhala S, Ng YK. Neuroprotection associated with running: is it a result of increased endogenous neurotrophic factors. *Neuroscience*, 2003, 118:335-345.
- [11] Ding Y, Li J, Luan X, et al. Exercises pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. *Neuroscience*, 2004, 124:583-591.
- [12] Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, Traini E, Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: ineffective approaches or need for re-evaluation. *J Neurol Sci*, 2007, 257:264-269.
- [13] Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Lipid alterations in transient focal brain ischemia: possible new mechanisms of CDP-choline neuroprotection. *J Neurochem*, 2000, 75:2528-2535.
- [14] Lee HJ, Kang JS, Kim YI. Citicoline protects against cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Clin Neurol*, 2009, 5:33-38.
- [15] 袁华, 龙华, 李玲. 康复训练对脑梗死大鼠皮质 S-100、GFAP 和 Nestin 表达的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2003, 25:520-523.
- [16] Binermaskie J, Corbert D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. *J Neurosci*, 2001, 21:5272-5280.
- [17] Tagaya M, Matsuyama T, Nakamura H, et al. Increased FI/GAP-43 mRNA accumulation in gerbil hippocampus after brain ischemia. *Cereb Blood Flow Metab*, 1995, 15:1132.
- [18] Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech*, 2003, 60:540-551.
- [19] Wainwright MS, Craft JM, Griffin WS, et al. Increased susceptibility of S100B transgenic mice to perinatal. *Ann Neural*, 2004, 56:61-67.
- [20] Cartier L, Laforge T, Feki A, et al. Pax6-induced alteration of cell fate: shape changes, expression of neuronal alpha tubulin, postmitotic phenotype, and cell migration. *J Neurobiol*, 2006, 66:421-436.

(修回日期:2010-02-03)

(本文编辑:松 明)

· 消息 ·

第三届全国骨肌系统疾病体外冲击波疗法暨首届武警部队关节镜技术研讨会通知

由中华医学会和武警总医院共同主办的国家级继续医学教育项目“第三届全国骨肌系统体外冲击波疗法研讨会暨首届武警部队关节镜技术研讨会(2010-04-07-022 国)”拟定于 2010 年 10 月 22 日至 10 月 24 日在中国武警总医院举办。

本次会议将重点就体外冲击波疗法治疗骨肌系统疾病及膝关节和肩关节进行深入探讨,特别对关节镜下膝、肩关节组织重建、软骨修复技术以及影像学检查等热门话题进行全面讨论。研讨会采用理论学习、治疗演示、实体模拟操作及病例讨论等形式,由国内外相关领域著名专家讲座和授课。参加研讨会学习者可获得国家继续医学教育 I 类学分 6 分。

征文内容:包括体外冲击波疗法与关节镜的相关研究、问题与对策、机制研究进展和应用前景等。要求:临床资料真实可靠,且未在国内外刊物发表;论文全文 3000~5000 字或提交 500 字左右摘要,以便于大会交流;建议同时提交论文电子文档,请详细注明作者姓名及通信地址。

联系地址:北京市海淀区永定路 69 号“武警总医院关节四肢外科”;联系人:邢更彦、赵斌、闫君、刘水涛;邮编:100039。

联系电话:(010)88276606、88276608、88276612、15601030850、13701280648、13910434395。

电子邮箱:xy7766@263.com;yanjun8888@163.com。

网址:http://www.eswtchina.com。

无锡同仁国际康复医院诚招康复医学专业高级人才

无锡同仁国际康复医院现有开放床位 480 张,目前开展的主要业务包括精神康复、脑神经康复及躯体康复等,拥有德国先进康复设备,并与德国柏林医院开展技术合作。

为满足我院业务发展需求,现招聘康复医学专业高级人才。要求:博士研究生学历,副高以上职称。一旦录用,年薪不低于 30 万,科研课题经费不低于 50 万,购房补贴不低于 50 万。详情请咨询:0510-83219301 83012201,或登录 <http://www.wuximhc.com/trgj.asp>。