

· 基础研究 ·

不同时间点介入运动再学习对大脑中动脉闭塞大鼠神经功能恢复的影响

孙敏 王道清 王晓红 崔宝娟 曾凡硕 黄来刚 刘本玲 孙强三

【摘要】目的 探讨不同时间点介入运动再学习对大脑中动脉闭塞(MCAO)大鼠神经功能恢复的影响。**方法** 选取雄性SD大鼠90只,按照随机数字表法将其分为运动再学习组(54只)、对照组(18只)和假手术组(18只),依据运动再学习的介入时间不同,将运动再学习组细分为造模后3d亚组(18只)、造模后7d亚组(18只)、造模后14d亚组(18只)。采用大脑中动脉闭塞法对所有大鼠进行造模,1.5h后,将运动再学习组和对照组大鼠所用造模线栓拉出1cm,造成再灌注损伤,假手术组不予以特殊处理。造模后3d、7d及14d,分别给予运动再学习各亚组大鼠运动再学习训练。造模后7d、14d及21d,采用神经行为学评分评定大鼠的神经功能恢复情况,采用荧光定量PCR技术检测大鼠可塑性相关基因15(CPG15)、核转录因子B(NF- κ B)的表达水平。**结果** 造模后3d亚组神经功能评分、CPG15含量及NF- κ B水平均优于造模后7d亚组和造模后14d亚组($P < 0.05$),造模后7d亚组上述指标均优于造模后14d亚组($P < 0.05$)。与对照组同时时间点比较,造模后3d亚组所有时间点的神经功能评分均较低($P < 0.05$),造模后7d亚组在造模7d时[(10.477 \pm 0.163)分]的评分较低($P > 0.05$),造模后14d亚组在造模7d[(10.503 \pm 0.245)分]及14d时[(8.673 \pm 0.261)分]的神经功能评分亦较低($P > 0.05$)。造模后3d亚组所有时间点的CPG15水平均高于对照组($P < 0.05$),造模后7d亚组在造模7d时的CPG水平较高($P > 0.05$),造模后14d亚组所有时间点的CPG15水平亦较高($P > 0.05$)。造模后3d亚组不同时间点的NF- κ B水平均较对照组低($P < 0.05$),造模后7d亚组在造模7d时的NF- κ B水平较低($P > 0.05$),造模后14d亚组所有时间点的NF- κ B水平亦较低($P > 0.05$)。**结论** 运动再学习能显著改善MCAO大鼠的神经功能,MCAO后3d介入运动再学习训练对大鼠神经功能恢复的疗效最佳。

【关键词】 运动再学习; 大脑中动脉缺血; 可塑性相关基因15; 核转录因子B

The effect of a motor relearning programme on the recovery of neurological function after middle cerebral artery occlusion Sun Min*, Wang Daoqing, Wang Xiaohong, Cui Baojuan, Zeng Fanshuo, Huang Laigang, Liu Benling, Sun Qiangsan. * Department of Rehabilitation Medicine, The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

Corresponding author: Sun Qiangsan, Email: sunqsan@126.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of a motor relearning programme (MRP) on the recovery of neurological function after ischemic brain impairment caused by middle cerebral artery occlusion (MCAO). **Methods** Ninety adult, healthy, male Sprague-Dawley rats were randomly divided into a group which received a motor relearning programme (54 rats), a control group (18 rats) and a sham operation group (18 rats). The group trained with the motor relearning programme was randomly subdivided into 3 subgroups of 18 according to when the programme began: 3, 7 or 14 days after occlusion. The middle cerebral artery was occluded with thread for 90 min. The rats in the sham operation group were not occluded. After ninety minutes, the thread was released to induce reperfusion injury. Bederson's method was used to assess the recovery of neural function after 7, 14 and 21 days. The mRNA levels of candidate plasticity-related gene 15 (CPG-15) and nuclear factor κ B (NF- κ B) were determined by RT-PCR. **Results** Neurological function scores and the CPG15 and NF- κ B levels had all improved significantly more in the 3 days after occlusion subgroup than in the 7 days and 14 days groups. The 3 indexes were similarly significantly better in the 7 days subgroup than in the 14 days group. The average neurological function score of the control group was best at all time points. The average CPG15 level of the 3 days subgroup was significantly higher than

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.04.001

基金项目:山东省自然科学基金项目(2009ZRA01001)

作者单位:250012 济南,山东大学(孙敏、刘本玲);山东大学第二医院(王道清、王晓红、崔宝娟、曾凡硕、黄来刚、孙强三)

通信作者:孙强三,Email:sunqsan@126.com

that of the control group at all time points. The CPG15 level differences in the 7 days and 14 days subgroups with respect to the control group were not significant. Compared with the control group, the average NF- κ B level in the 3 days subgroup was significantly lower. The differences in the other groups were not significant. **Conclusions** A motor relearning programme can improve neurological function after MCAO-induced ischemic cerebral impairment. It should be begun no more than 3 days after MCAO.

【Key words】 Motor relearning; Middle cerebral artery occlusion; Candidate plasticity-related gene 15; Nuclear factor κ B

目前,我国的脑血管发病率逐年上升,并且有年轻化的趋势。随着医疗水平提高,脑卒中患者的存活率也在不断提高,发病后 1 年内死亡的患者约占 1/3,完全好转的约占 1/3,剩余 1/3 的患者会留下不同程度的残疾,导致其生活不能自理,给其家庭和社会带来沉重的负担^[1]。在疾病初期,临床工作者会优先考虑抢救患者生命、给予溶栓治疗、挽救处于梗死边缘的脑细胞;在病情相对稳定后,会给予患者相应的功能锻炼,以促进其功能恢复和神经网络的功能重组。有研究表明,环境刺激能促进患者脑组织重塑^[2]。运动再学习疗法是以运动再学习理论为基础,该理论认为实现功能重组的前提条件是进行有针对性的练习活动^[3]。研究证实,早期进行康复训练的大脑中动脉梗塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠的神经功能恢复效果明显优于晚期进行康复训练的 MCAO 大鼠^[4-5]。目前,采用运动再学习疗法促进机体功能恢复的最佳介入时间尚无统一定论, MCAO 大鼠进行运动再学习的时机差异及最佳介入时间还需通过有关实验进一步证实^[6-7]。基于上述研究背景,本研究以可塑性相关基因 15 (candidate plasticity related gene 15, CPG15) 和核转录因子 B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 为切入点,探讨不同时间点介入运动再学习对 MCAO 大鼠神经功能恢复的影响。

材料与方法

一、实验动物及分组

选取雄性 Sprague-Dawley (SD) 成年大鼠 90 只,体重 230 ~ 270 g,由山东中医药大学动物实验中心提供,许可证号:sexk(鲁)20110003。给予充足的食物和水,每日光照 12 h,适应性喂养 1 周,室温(22 ± 1)℃。按照随机数字表法将大鼠分为运动再学习组(54 只)、对照组(18 只)和假手术组(18 只),根据运动再学习的介入时间不同,将运动再学习组细分为造模后 3 d 亚组(18 只)、造模后 7 d 亚组(18 只)、造模后 14 d 亚组(18 只)。

二、主要仪器及试剂

实时荧光定量 PCR 仪(德国产)、紫外分光光度仪(美国产)、低温高速台式离心机(德国产)、实验用线栓(北京产)、10% 水合氯醛(山东产),Total RNA 提取

试剂、逆转录试剂盒及实时定量 PCR 试剂盒均产自大连。

三、MCAO 模型制作

参照 Longa 线栓法制作大鼠 MCAO 模型^[8]。大鼠造模前 24 h 禁食不禁水,采用 10% 水合氯醛(3.5 ml/kg)腹腔麻醉大鼠,手术过程中采用加热垫使大鼠体温维持在正常范围内。将大鼠取仰卧位固定于手术台上,颈部备皮、消毒,行颈部旁切口,依次钝性分离各层组织,避免损伤甲状旁腺及迷走神经,暴露左侧颈总动脉(common carotid artery, CCA),分离颈内动脉(internal carotid artery, ICA)、颈外动脉(external carotid artery, ECA),置线备用,结扎 ECA 主干分叉处,在距分叉处约 10 mm 处结扎 CCA,将手术镊柄垫于 CCA 结扎线处以控制出血量,用眼科剪在 CCA 上剪 1 个“V”字形小口,将栓线轻轻插入,轻推栓线尾端,经 CCA 分叉沿 ICA 入颅,至大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)遇阻力时停止,从动脉分叉处插入长度约 1.8 ~ 2.0 cm,固定栓线,清理伤口,逐层缝合皮下筋膜及皮肤,栓线在皮外留置长度约为 1 cm。根据大鼠体重不同,选择直径不同的线栓,体重 230 ~ 240 g 的大鼠选用直径 0.24 mm、头端直径(0.32 ± 0.02) mm 的线栓,体重 240 ~ 270 g 的大鼠选用直径 0.26 mm、头端直径(0.34 ± 0.02) mm 的线栓。手术过程中注意观察大鼠的生命体征,使其处于较平稳状态,如有异常立即停止手术并进行相应处理。1.5 h 后,将尼龙线轻轻拉出 1 cm 左右即可造成再灌注损伤,假手术组仅将线栓插入 ICA,不予以其它特殊处理。动物清醒后,依据 Bederson 评分标准^[9],对大鼠进行神经行为学评分,评分在 1 ~ 3 分间提示造模成功。实验过程中手术失败、造模不成功及 12 h 内死亡的大鼠不纳入研究。

四、实验方法

运动再学习组大鼠给予以下训练方法,包括网屏训练、滚筒式网状训练、转棒训练、平衡木训练。①网屏训练:网屏由长 × 宽为 50 cm × 40 cm 的网带组成,网眼大小为 1 cm × 1 cm,网屏距地面高度为 80 cm,下方铺有厚约 12 cm 的海绵。将网屏水平放置,大鼠放在其上,缓缓将一侧抬高,在 2 s 内转变为垂直位并保持 5 s,以训练大鼠前爪抓握能力及肌力;②转棒训练:取长 150 cm、直径 4.5 cm 的圆木棒 1 根,固定于转动

器上,转动器以顺时针、逆时针方向交替转动,转速为 3 r/min,将大鼠置于其上,以训练大鼠的动态平衡功能;③平衡木训练:采用长 170 cm、宽 2 cm 的方木棒,将其平放于距地面 7 cm 处,让大鼠在木棒上行走,以训练其平衡功能。以上每个项目均持续 10 min,每日 2 次,每周 6 d。详见图 1。

五、神经行为学评估

造模后 7 d、14 d 及 21 d,对所有大鼠进行神经行为学评分,计算每只大鼠各项评分之和,作为其综合评分,得分越高,表示其神经行为学缺损程度越严重^[10-11]。

1. 网屏训练:参照文献[12]中的相关方法,评分共分为 4 个等级。大鼠前爪抓住网屏 5 s 以上,未发生掉落,评为 0 分;大鼠暂时抓住网屏,滑落一端距离,但最终未掉落,评为 1 分;大鼠在 5 s 内掉落,评为 2 分;网屏转动时,大鼠即刻掉落,评为 3 分。

2. 转棒训练:木棒转动过程中,大鼠能在棒上持续行走,评为 0 分;转动过程中,大鼠未从木棒上掉落,时间达 60 s 以上,评为 1 分;木棒转动后,大鼠从木棒上掉落,评为 2 分;木棒转动前,大鼠已从木棒上掉落,评为 3 分^[13]。

3. 平衡木训练:平衡木行走测评共分为 6 个等级。大鼠能跳上平衡木,持续行走不会跌倒,评为 0 分;大鼠能跳上平衡木,行走跌倒率低于 50%,评为 1 分;大鼠能跳上平衡木,行走跌倒率高于 50%,评为 2 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大鼠向前移动,评为 3 分;大鼠能静立于平衡木上,但不能行走,评为 4 分;大鼠行走前即从平衡木上掉落,评为 5 分^[14]。

六、荧光定量 PCR 检测

造模后 7 d、14 d 及 21 d,从各组中随机选取 6 只大鼠,用 10% 水合氯醛麻醉并处死,取材。收集每只大鼠梗死区域及其周围的脑组织, - 80 ℃ 保存。采用 Takara 公司生产的试剂盒提取总 RNA,按照试剂盒内说明书步骤测定 CPG15 mRNA 和 NF-κB mRNA 含量。

序列特异性引物分别为:CPG15 F、CPG15 R、NF-κB F、NF-κB R、β-actin F 及 β-actin R。CPG15 F 的序列为:5'-TTCCCCCGCGTTCTCTAAAC-3';CPG15 R 的序列为:5'-TGTTCTGTTGTCGTCCAGG-3';NF-κB F 的序列为:5'-CAGACACCTTTGCACTTGGC-3';NF-κB R 的序列为:5'-CTTGAGTAGGACCCCGAGGA-3';β-actin F 的序列为:5'-AGACCTTCAACACCCAG-3';β-actin R 的序列为:5'-CACGATTTCCCTCTCAGC-3'。

七、统计学处理

采用 SPSS 16.0 版统计学软件进行数据处理,结果采用($\bar{x} \pm s$)形式表示。所有计量资料均进行正态性和方差齐性检验,满足正态性及方差齐性要求的数据采用单因素方差分析,每组各时间点数据比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、各组大鼠不同时间点的神经功能评分

与造模后 7 d 亚组同时间点比较,造模后 3 d 亚组的神经行为学评分较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。造模后 3 d 亚组和造模后 7 d 亚组所有时间点的神经行为学评分均低于造模后 14 d 亚组($P < 0.05$),造模后 7 d 亚组在造模 7 d 时的神经功能评分虽低于造模后 14 d 亚组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组同时间点比较,造模后 3 d 组所有时间点的神经功能评分均较低($P < 0.05$),造模后 7 d 亚组在造模 7 d 时的神经功能评分较低($P > 0.05$),造模后 14 d 亚组在造模 7 d 及 14 d 时的神经功能评分亦较低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与假手术组同时间点比较,剩余各组的神经功能评分均较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1。

二、各组大鼠不同时间点的 CPG15 表达水平

与造模后 7 d 亚组同时间点比较,造模后 3 d 亚组的 CPG15 表达水平较高($P < 0.05$)。造模后 3 d 亚组和造模后 7 d 亚组所有时间点的 CPG15 水平均高于造模后 14 d 组($P < 0.05$),造模后 7 d 亚组在造模 7 d 时



注:a 为网屏训练;b 为转棒训练;c 为平衡木训练

图 1 大鼠运动再学习训练方法

表 1 各组大鼠不同时间点的神经功能评分(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	造模后 7 d	造模后 14 d	造模后 21 d
造模后 3 d 亚组	18	9.089 ± 0.338 ^{abcd}	5.410 ± 0.557 ^{abcd}	2.416 ± 0.365 ^{abcd}
造模后 7 d 亚组	18	10.477 ± 0.163 ^d	6.500 ± 0.473 ^{bcd}	3.784 ± 0.335 ^{bcd}
造模后 14 d 亚组	18	10.503 ± 0.245 ^d	8.673 ± 0.261 ^d	5.176 ± 0.314 ^{cd}
对照组	18	10.420 ± 0.244 ^d	8.613 ± 0.373 ^d	6.569 ± 0.362 ^d
假手术组	18	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000

注:与造模后 7 d 亚组同时间点比较,^a $P < 0.05$;与造模后 14 d 亚组同时间点比较,^b $P < 0.05$;与对照组同时间点比较,^c $P < 0.05$;与假手术组同时间点比较,^d $P < 0.05$

的 CPG15 水平虽高于造模后 14 d 亚组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组同时间点比较,造模后 3 d 亚组所有时间点的 CPG15 水平较高($P < 0.05$),造模后 7 d 亚组在造模 7 d 时的 CPG 水平较高($P > 0.05$),造模后 14 d 亚组所有时间点的 CPG15 水平亦较高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与假手术组同时间点比较,剩余各组的 CPG15 水平均较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 各组大鼠不同时间点的 CPG15 表达水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	造模后 7 d	造模后 14 d	造模后 21 d
造模后 3 d 亚组	18	6.583 ± 0.315 ^{abcd}	9.958 ± 0.302 ^{abcd}	4.770 ± 0.273 ^{abcd}
造模后 7 d 亚组	18	4.433 ± 0.127 ^d	8.758 ± 0.361 ^{bcd}	3.853 ± 0.343 ^{bcd}
造模后 14 d 亚组	18	4.370 ± 0.324 ^d	7.619 ± 0.428 ^d	3.058 ± 0.200 ^d
对照组	18	4.253 ± 0.308 ^d	7.395 ± 0.395 ^d	2.965 ± 0.189 ^d
假手术组	18	1.083 ± 0.076	1.242 ± 0.108	1.185 ± 0.094

注:与造模后 7 d 亚组同时间点比较,^a $P < 0.05$;与造模后 14 d 亚组同时间点比较,^b $P < 0.05$;与对照组同时间点比较,^c $P < 0.05$;与假手术组同时间点比较,^d $P < 0.05$

三、各组大鼠不同时间点的 NF-κB 表达水平

与造模后 7 d 亚组同时间点比较,造模后 3 d 亚组的 NF-κB 表达水平较低($P < 0.05$)。造模后 3 d 亚组和造模后 7 d 亚组所有时间点的 NF-κB 水平均低于造模后 14 d 组($P < 0.05$),造模后 7 d 亚组在造模后 7 d 时的 NF-κB 水平虽低于造模后 14 d 亚组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组同时间点比较,造模后 3 d 亚组不同时间点的 NF-κB 水平均较对照组低($P < 0.05$),造模后 7 d 组在造模 7 d 时的 NF-κB 水平较低($P > 0.05$),造模后 14 d 亚组所有时间点的 NF-κB 水平亦较低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。与假手术组同时间点比较,剩余各组的 NF-κB 水平均较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3。

讨 论

20 世纪 80 年代,运动再学习疗法由澳大利亚学者首次提出,该理论认为运动训练必须设定目标期望值,坚持锻炼后才有可能取得较为满意的效果^[5, 15]。运动

表 3 各组大鼠不同时间点的 NF-κB 表达水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	造模后 7 d	造模后 14 d	造模后 21 d
造模后 3 d 亚组	18	4.723 ± 0.296 ^{abcd}	2.307 ± 0.281 ^{abcd}	1.521 ± 0.361 ^{abcd}
造模后 7 d 亚组	18	8.243 ± 0.214 ^d	3.900 ± 0.348 ^{bcd}	2.396 ± 0.385 ^{bcd}
造模后 14 d 亚组	18	8.303 ± 0.253 ^d	5.560 ± 0.140 ^d	3.260 ± 0.241 ^d
对照组	18	8.283 ± 0.185 ^d	5.553 ± 0.366 ^d	3.822 ± 0.258 ^d
假手术组	18	1.130 ± 0.135	1.220 ± 0.236	1.060 ± 0.044

注:与造模后 7 d 亚组同时间点比较,^a $P < 0.05$;与造模后 14 d 亚组同时间点比较,^b $P < 0.05$;与对照组同时间点比较,^c $P < 0.05$;与假手术组同时间点比较,^d $P < 0.05$

再学习疗法可以显著改善患者的日常生活活动能力及上肢运动功能^[16]。大量研究结果证实^[4-5],运动再学习疗法能有效改善脑卒中患者的相关临床症状,提高患者的日常生活自理能力。通过一定时间的康复锻炼后,部分患者可以回归家庭和社会。治疗后,不同脑卒中患者的康复效果有所区别,除了与患者病情的严重程度相关外,还与运动再学习的介入时机有密切关系,但应用运动再学习疗法促进机体功能恢复的最佳介入时间尚无统一定论。大鼠脑卒中发生后,在短时间内可能并不适合进行康复训练^[17]。故本研究并未在大鼠脑梗死后立即给予运动再学习训练,而是在其脑梗死后 3 d 进行。本研究结果显示,在相同时间点下, MCAO 大鼠的神经行为学评分高于假手术组($P < 0.05$),低于对照组($P < 0.05$);在运动再学习组中,造模后 3 d 亚组大鼠的神经行为学评分较低($P < 0.05$)。

本研究以 CPG15 和 NF-κB 为切入点,定量测定其表达水平,以探讨运动再学习训练的最佳介入时间。CPG15 与神经功能活动有关,其最先在海马区被发现^[18-19]。研究发现^[18, 20-22],CPG15 在脑发育及脑损伤过程中均有一定程度的表达。近期研究表明^[23],可溶性 CPG15 可抑制 Caspase 3 的活性,从而防止大脑皮质干细胞发生凋亡。脑发育过程中的突触可塑性主要依赖于神经细胞迁移这一过程,CPG15-1 作为 CPG15 的 1 个亚型,在促进神经细胞迁移方面可起到重要作用^[24]。因此,CPG15 可作为不同时间点介入运动再学习训练效果的评价指标之一。通过本研究可看出, MCAO 大鼠脑组织中的 CPG15 含量增加,相同时间点下,造模后 3 d 亚组大鼠的 CPG15 含量增加最多($P < 0.05$)。

炎症损伤在脑梗死的发病机制中扮演着关键角色, NF-κB 在调节炎症介质表达水平和缺血再灌注方面可起到重要作用^[25]。NF-κB 是 Rel 蛋白二聚体与 k 轻链的结合体,一般情况下, NF-κB 以无活性的形式存在于细胞质中,当出现肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 或氧化应激反应时, NF-κB 可被激活^[26-27]。本研究表明,

大鼠发生脑梗死后, NF- κ B 含量增加, 其中以未进行运动再学习训练的大鼠较为显著, 与造模后 7 d 亚组和造模后 14 d 亚组同时间点比较, 造模后 3 d 亚组大鼠 NF- κ B 含量最低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

本研究从基因角度着手, 探讨不同时间点介入运动再学习训练对 MCAO 大鼠神经功能恢复的影响, 为临床上早期介入运动再学习训练提供了一定的理论依据。研究结果证实, 运动再学习能显著改善 MCAO 大鼠的神经功能, MCAO 后 3 d 介入运动再学习对大鼠神经功能恢复的作用最佳, 但在蛋白表达水平上是否也有同样的变化, 尚有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 李侠, 高凤清, 侯儒寅, 等. 脑卒中患者应用康复程序的效果和卫生经济学分析的综述[J]. 中国医药导报, 2012, 9(18): 8-9.
- [2] Johansson BB, Grabowski M. Functional recovery after brain infarction: plasticity and neural transplantation[J]. Brain Pathol, 1994, 4(1): 85-95.
- [3] Sabari JS. Motor learning concepts applied to activity-based intervention with adults with hemiplegia[J]. Am J Occup Ther, 1991, 45(6): 523-530.
- [4] Biernaskie J, Chernenko G, Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury[J]. J Neurosci, 2004, 24(5): 1245-1254.
- [5] Chan DY, Chan CC, Au DK. Motor relearning programme for stroke patients: a randomized controlled trial[J]. Clin Rehabil, 2006, 20(3): 191-200.
- [6] McNeill TH, Mori N, Cheng HW. Differential regulation of the growth-associated proteins, GAP-43 and SCG-10, in response to unilateral cortical ablation in adult rats[J]. Neuroscience, 1999, 90(4): 1349-1360.
- [7] Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity[J]. Trends Neurosci, 2002, 25(6): 295-301.
- [8] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.
- [9] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination[J]. Stroke, 1986, 17(3): 472-476.
- [10] Markgraf CG, Green EJ, Watson B, et al. Recovery of sensorimotor function after distal middle cerebral artery photothrombotic occlusion in rats[J]. Stroke, 1994, 25(1): 153-159.
- [11] van der Staay FJ, Augstein KH, Horváth E. Sensorimotor impairments in Wistar Kyoto rats with cerebral infarction, induced by unilateral occlusion of the middle cerebral artery: recovery of function[J]. Brain Res, 1996, 715(1-2): 180-188.
- [12] Rivlin AS, Tator CH. Objective clinical assessment of motor function after experimental spinal cord injury in the rat[J]. J Neurosurg, 1977, 47(4): 577-581.
- [13] Ohlsson AL, Johansson BB. Environment influences functional outcome of cerebral infarction in rats[J]. Stroke, 1995, 26(4): 644-649.
- [14] Sutton RL, Feeney DM. α -Noradrenergic agonists and antagonists affect recovery and maintenance of beam-walking ability after sensorimotor cortex ablation in the rat[J]. Restor Neurol Neurosci, 1992, 4(1): 1-11.
- [15] Pandian S, Arya KN, Davidson EW. Comparison of Brunnstrom movement therapy and Motor Relearning Program in rehabilitation of post-stroke hemiparetic hand: a randomized trial[J]. J Bodyw Mov Ther, 2012, 16(3): 330-337.
- [16] 李桥军. 运动想象结合运动再学习对偏瘫患者上肢运动功能恢复的作用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(24): 79-81.
- [17] Griesbach GS, Gomez-Pinilla F, Hovda DA. The upregulation of plasticity-related proteins following TBI is disrupted with acute voluntary exercise[J]. Brain Res, 2004, 1016(2): 154-162.
- [18] Nedivi E, Hevroni D, Naot D, et al. Numerous candidate plasticity-related genes revealed by differential cDNA cloning[J]. Nature, 1993, 363(6431): 718-722.
- [19] Nedivi E, Fieldust S, Theill LE, et al. A set of genes expressed in response to light in the adult cerebral cortex and regulated during development[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(5): 2048-2053.
- [20] Nedivi E, Wu GY, Cline HT. Promotion of dendritic growth by CPG15, an activity-induced signaling molecule[J]. Science, 1998, 281(5384): 1863-1866.
- [21] He Y, Yang G, Wang Y, et al. Expression of candidate plasticity-related gene 15 is increased following traumatic brain injury[J]. Neurol Res, 2013, 35(2): 174-180.
- [22] Zhou S, Zhou J. Neuritin, a neurotrophic factor in nervous system physiology[J]. Curr Med Chem, 2014, 21(10): 1212-1219.
- [23] Di Giovanni S, De Biase A, Yakovlev A, et al. In vivo and in vitro characterization of novel neuronal plasticity factors identified following spinal cord injury[J]. J Biol Chem, 2005, 280(3): 2084-2091.
- [24] Zito A, Cartelli D, Cappelletti G, et al. Neuritin I promotes neuronal migration[J]. Brain Struct Funct, 2014, 219(1): 105-118.
- [25] Nishimura M, Nii T, Trimova G, et al. The NF- κ B specific inhibitor DHMEQ prevents thrombus formation in a mouse model of antiphospholipid syndrome[J]. J Nephropathol, 2013, 2(2): 114-121.
- [26] Vogel CF, Khan EM, Leung PS, et al. Cross-talk between aryl hydrocarbon receptor and the inflammatory response: a role for nuclear factor- κ B[J]. J Biol Chem, 2014, 289(3): 1866-1875.
- [27] Bartuzi P, Hofker MH, van de Sluis B. Tuning NF- κ B activity: a touch of COMMD proteins[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(12): 2315-2321.

(修回日期: 2014-03-10)

(本文编辑: 凌 琛)