

## 脑卒中后继发性脊髓病变及其干预的研究进展

鲁银山<sup>1,2</sup> 张秀娟<sup>1</sup> 张松<sup>1</sup> 郭铁成<sup>1</sup>

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科,武汉 430030;<sup>2</sup>武汉大学人民医院康复医学科,武汉 430060

通信作者:郭铁成,Email: pmr@tjh.tjmu.edu.cn

**【摘要】** 脑卒中后各种功能障碍不仅源于脑部中枢损伤,也源于脊髓中枢继发性病理改变,减轻脑卒中后继发性脊髓病变有望成为脑卒中康复治疗的有效靶点。本文对脑卒中后脊髓病理改变以及相关发生机制及干预措施进行综述,旨在为临床治疗脑卒中提供新的思路。

**【关键词】** 脑卒中; 脊髓病变

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81272156)

**Fund program:** Natural Science Foundation of China (81272156)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.02.019

脑卒中是导致成年人残疾的主要病因之一<sup>[1]</sup>。大部分脑卒中患者由于各种功能障碍导致生活无法完全自理,不仅对患者生活质量造成严重影响,而且给其家庭及社会带来沉重负担,故探寻有效的脑卒中康复治疗方法,争取最大限度促进脑卒中患者功能障碍改善,仍然是目前亟待解决的医学及社会问题<sup>[2]</sup>。

脑卒中导致的各种功能障碍源于脑组织发生一系列病理生理反应,进而引起不可逆性神经损伤,其受损部位不仅包括原发病灶及病灶周边脑区(如损伤同侧海马、纹状体、丘脑、脑桥、黑质等)<sup>[3-4]</sup>,还包括脑部以外的神经中枢——脊髓。大量研究报道,脑卒中后脊髓会发生一定程度的病理性改变及重塑<sup>[5]</sup>。1906 年 von Monakow 首次提出神经机能联系不能(diaschisis)的概念<sup>[6]</sup>,指大脑某部位受损后,与病灶有神经连接的远隔部位的正常神经组织功能会受到抑制。因而近年来有研究者总结相关证据后提出,促进大脑局部损伤及远隔部位损伤的修复都可作为脑卒中治疗手段<sup>[7]</sup>;而着眼于脊髓水平的可塑性调节,有可能成为脑卒中康复治疗的有利靶点。本文将就脑卒中后继发性脊髓病理变化以及相关机制、干预措施的研究进展进行综述。

### 继发性脊髓病变

#### 一、皮质脊髓束瓦氏变性

瓦氏变性(wallerian degeneration)是指神经受损后出现轴突、髓鞘分解吸收以及雪旺氏细胞增殖等神经变性表现<sup>[3]</sup>。大量研究结果显示,脑卒中后原发病灶以下皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)会发生瓦氏变性。相关研究发现<sup>[8-9]</sup>,脑卒中后脊髓可见轴突丧失、脱髓鞘病变及星形胶质细胞活化;病程 2 周时颈段 CST 出现轴突丧失、脱髓鞘病变;病程 5 周时病变发展至腰段脊髓;星形胶质细胞活化表现持续至卒中后 4 个月时消失,且后期发现有小胶质细胞活化。Jang 等<sup>[10]</sup>采用经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和弥散张量成像(diffusion tensor tractography, DTT)评估慢性期大脑中动脉供血区梗死偏瘫患者 CST 功能状况,发现于偏瘫侧拇短展肌记录到的运

动诱发电位(motor evoked potential, MEP)波幅较对侧明显降低,DTT 各参数显示偏瘫侧 CST 各向异性分数值(fractional anisotropy, FA)和神经纤维数量亦较对侧显著减少,以上结果均提示脑卒中后 CST 受损;相关脑卒中动物实验研究也得到与上述发现类似的结果<sup>[11]</sup>。此外有研究发现脑卒中后 CST 损伤程度与功能障碍程度及功能预后密切相关,即 CST 损伤越严重,患者神经功能水平越差<sup>[11-12]</sup>,如患侧大脑半球 CST 完全损伤患者不仅功能状态不佳,其治疗效果也会受到很大程度削弱<sup>[13]</sup>。

#### 二、跨突触脊髓神经元退变

跨突触退变(transsynaptic degeneration)是指中枢神经系统某部位受损后,与其有神经功能联系的远隔区域可发生神经元退行性改变<sup>[14]</sup>。大量研究表明,大脑皮质损伤后神经系统会发生大范围跨突触退变,如小脑、丘脑以及黑质等<sup>[14]</sup>。脑卒中患者神经电生理检查结果显示,卒中后 2~3 周时偏瘫侧肌肉中检测到异常自发电位(包括纤颤电位和正锐波),且 1 年后仍持续存在<sup>[15-16]</sup>;同时偏瘫侧肌肉高阈值的大运动单位会选择性丢失,偏瘫侧肌纤维密度相对高于对侧及对照组。上述改变在脑卒中后 10 个月内进行性加剧,加剧程度与临床症状严重程度具有正相关性,随后维持在较稳定状态<sup>[17]</sup>。以上研究结果提示脑卒中后存在下运动神经元损伤,推断系上运动神经元损伤导致的继发性损伤。此外脑卒中大鼠在急性、亚急性期能从患侧肌肉中检测到异常自发电位,其运动单位数量减少,并在慢性期观察到脊髓神经元凋亡<sup>[18]</sup>。Dang 等<sup>[14]</sup>研究发现缺血性脑卒中大鼠在卒中后 1 周可见颈膨大和腰膨大部位脊髓前角神经元数量显著减少,颈、腰神经根前根出现轴突变性和结构紊乱,卒中 12 周时仍存在上述病理表现,且伴随脊髓前角胶质细胞进行性激活。Davis 等<sup>[19]</sup>观察大鼠脑卒中后 7~30 d 颈段脊髓病理变化,发现颈髓有轴突损害表现。Wu 等<sup>[20]</sup>研究发现,大鼠脑缺血性损伤后 3~5 d 其腰段脊髓后角神经元退变,而前角神经元超微结构尚完整。鉴于脊髓后角神经元为主要传入通路,该研究结果提示脑缺血后后角神经元退化可能导致神经信息传入受到影响,亦称去传入。大量研究结果还发现,跨突触脊髓神经元退变与神经功能水平变化具有相关性<sup>[17-20]</sup>。

## 继发性脊髓病变的相关机制

### 一、炎症反应

相关研究发现,脑卒中后脊髓水平可发生反应性炎症变化,炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白介素 6 (interleukin 6, IL-6) 含量增加<sup>[21]</sup>。此外卒中后各种细胞激活也会释放炎症因子,早期主要由激活的星形胶质细胞和小胶质细胞释放,部分来自于激活的内皮细胞、侵入性中性粒细胞,后期由巨噬细胞释放<sup>[22-23]</sup>。无论是大脑或是脊髓,这些炎症因子均可造成组织损伤,但同时还可直接刺激神经修复因子释放,从而调节大脑或脊髓修复进程<sup>[5]</sup>,如胶质纤维酸性蛋白/波形蛋白基因敲除大鼠其星形胶质细胞激活受到抑制,该类大鼠卒中后 CST 轴突重塑较非基因敲除卒中大鼠减缓,功能恢复进程受阻,这说明星形胶质细胞激活在促进卒中后神经功能恢复中具有一定作用<sup>[23]</sup>。因此适度调节卒中后大脑与脊髓炎症反应水平有利于机体功能恢复。

### 二、兴奋性毒性作用

脑组织损伤可导致物质代谢改变,如谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 释放量增加, $\gamma$ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 释放量减少,Glu/GABA 平衡被打破,可对脑组织产生兴奋性毒性损害作用<sup>[24]</sup>。相关研究发现,脑卒中后脊髓神经元突触前 Glu 释放量增加<sup>[25]</sup>,脊髓 GABA 受体 GABA<sub>A</sub> $\gamma$ 2、GABA<sub>B</sub>R2 表达量减少(即 GABA 能神经元的抑制作用减弱);而减少脊髓 Glu 释放,增加 GABA<sub>A</sub> $\gamma$ 2、GABA<sub>B</sub>R2 表达,即调节脊髓兴奋性氨基酸与抑制性氨基酸平衡对神经功能恢复具有促进作用<sup>[26]</sup>。此外还有研究提示,脑卒中后脊髓小胶质细胞激活以及后续星形胶质细胞活性增强,可能受脊髓神经元突触后释放的谷氨酸调节<sup>[27]</sup>。因此兴奋性毒性作用也可能是脑卒中后脊髓继发性损伤的重要原因之一。

### 三、血-脊髓屏障受损

脑卒中后血-脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 受损将阻碍脑组织正常血供及物质代谢,加重脑组织损伤,不利于卒中后神经修复<sup>[28]</sup>。而近年来动物实验表明<sup>[19]</sup>,脑卒中后不仅有 BBB 损伤,在脑卒中后亚急性期及慢性期还存在血-脊髓屏障 (blood-spinal cord barrier, BSCB) 严重受损。BSCB 受损会导致其通透性增加,诱发脊髓水肿,进而加快脊髓神经元凋亡及坏死进程<sup>[29]</sup>。Davis 等<sup>[19]</sup>观察局灶性脑缺血大鼠脊髓病理生理学变化,发现实验大鼠造模后 7 d 时其颈髓两侧灰质、白质微血管损害严重,颈髓偏瘫侧有严重毛细血管损伤,星形胶质细胞足突退变,血管周围水肿区域运动神经元有凋亡发生;颈髓健侧毛细血管内皮细胞内有大量空泡形成,其中一些内皮细胞发生胞质浓缩,与毛细血管壁管腔分离,甚至坏死;另外一些轴突有明显脱髓鞘改变;造模后 30 d 时上述病理变化仍存在。这种脑缺血性损伤后脊髓大范围且长时间的 BSCB 损害,无疑也是机体中枢神经系统损伤的重要原因之一。

## 脊髓的可塑性

大量研究报道,脊髓可塑性有利于脑卒中后神经功能恢复<sup>[30-34]</sup>。脊髓重塑潜能受大脑损伤程度、患者年龄(即 CST 发育程度)以及运动功能训练等影响<sup>[11,13,22]</sup>。基于 CST 远端神经

元定位及原发部位,可将 CST 轴突重塑分为三类<sup>[11,31]</sup>:①源于健侧大脑半球的 CST 轴突发芽交叉至患侧代偿受损 CST;②源于患侧大脑半球未受损皮质的正常 CST 发芽生长再支配;③源于患侧大脑半球的正常 CST 轴突延伸伴随侧支形成。通过轴突重塑,自某一区域发出的部分 CST 会选择性支配多个区域以代偿丧失功能,其中反应性轴突再生在卒中后自然恢复中具有重要作用<sup>[32]</sup>。

Sist 等<sup>[21]</sup>通过研究卒中动物感觉运动皮质后发现,脑卒中后大脑皮质、脊髓在一定时间内可自发产生显著结构重塑,该可塑性变化与皮质损伤程度相关,可促进运动功能恢复。脊髓结构重塑在卒中后 2 周内最显著,28 d 时会恢复到基线水平。通常在脑卒中后 1 周内轴突发芽就已开始,3 周内都保留有轴突生长潜能<sup>[22,32]</sup>。轴突发芽的诱发因素有炎症因子、促神经生长因子等,这些因子可促进血管再生及诱导轴突发芽,而且与星形胶质细胞激活同步的神经元活动也可诱导轴突发芽以形成新的神经连接,促进神经损伤修复<sup>[21-22]</sup>。脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 中一种常见的核苷酸多肽-Val66-Met,在脑卒中病程进展及治疗中具有重要作用,可能通过直接影响 CST 重塑发挥调控作用<sup>[33]</sup>。另外有研究报道,脑卒中后脊髓可出现轴突异常生长模式,可通过阻滞生长抑制因子或促进神经生长因子表达来诱导卒中后轴突长距离生长<sup>[34]</sup>。

总之,脑卒中后脊髓组织具有一定程度的可塑性;虽然脊髓在损伤后可自发产生结构重塑,但这种重塑程度较小,且重塑方式不可控。因此通过给脊髓重塑创造良好微环境,并给予方向性引导,将有望最大程度发挥脊髓重塑潜能,促进机体功能恢复。

## 相关干预措施

### 一、药物治疗

针对脑卒中后脊髓的炎症反应可使用一些抗炎性药物,如灯盏花乙素是一种抗炎性因子,可有效抑制大脑中动脉栓塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 大鼠中枢受损区域小胶质细胞激活<sup>[35]</sup>。针对 BSCB 损伤,有研究者发现二甲双胍<sup>[36]</sup>和丙泊酚<sup>[37]</sup>等可改善脊髓受损后 BSCB 损害。另外为了给受损脊髓重塑创造良好微环境,可摄入适量神经营养因子或抑制神经生长抑制因子的药物,如在脑卒中急性期后肌肉注射人神经营养因子-3 (neurotrophin-3, NT-3)。据报道,NT3 能直接调节 CST 活性及诱导背根神经节神经元或  $\alpha$ -运动神经元中其它分子合成与分泌,促进 CST 轴突发芽进而加速成年及老年脑卒中大鼠功能恢复<sup>[38]</sup>;异步疗法 (asynchronous therapy) 是在脑卒中发生后不同时间段给予不同治疗,如在脑卒中大鼠发病后 1~2 周进行促生长免疫疗法(如鞘内注射 Nogo-A 抗体),促进其大脑和健侧皮质脊髓束神经纤维发芽,随后进行 2 周集中运动功能训练,以进一步巩固新形成的神经环路,从而改善神经功能障碍<sup>[34]</sup>。

### 二、康复训练

康复训练有助于调节脑卒中后 CST 轴突重塑。有研究表明,特定任务训练能增加脑卒中大鼠脊髓中与轴突重建及突触重塑相关因子 (ephrin 配体) 表达,促进脊髓轴突再生及突触重塑<sup>[39]</sup>。机器人辅助治疗、虚拟现实、强制性运动疗法等可能通

过上调脊髓水平生长因子表达,下调其生长抑制因子表达,从而促进脊髓轴突生长<sup>[11]</sup>。

### 三、物理因子疗法

相关研究报道,经颅直流电刺激不仅能促进大鼠缺血皮质周围区域及颈髓树突重塑、神经元募集,还能减少星形胶质细胞增生及瘢痕形成,为轴索再生创造适宜条件,显著提高脑缺血性损伤后运动功能水平<sup>[40]</sup>。

### 四、传统中医疗法

Xu 等<sup>[26]</sup>采用传统针灸疗法治疗脑卒中大鼠,发现可促进脊髓 GABA 受体 GABA<sub>A</sub>γ2 及 GABA<sub>B</sub>R2 表达,从而增强 GABA 抑制性作用,促进脊髓 Glu/GABA 再平衡,减轻脑卒中后脊髓兴奋性毒性损伤。此外有研究报道,电针治疗可能通过促进脑卒中大鼠颈髓轴突生长相关因子 RacGTP 酶激活蛋白-1 表达<sup>[41]</sup>,抑制神经胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP)、淀粉样前蛋白 (amyloid precursor protein, APP)、Nogo-A、NR1 表达,从而减轻颈髓神经元死亡<sup>[42-43]</sup>。

### 五、细胞移植

Marco 等<sup>[44]</sup>研究发现,对缺血性卒中小鼠经尾静脉注射神经前体细胞,可减少偏瘫侧 CST 突触前谷氨酸释放,增强对侧 CST 中 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 对细胞兴奋性传递的调节作用,进而减轻 CST 退变程度,使受损 CST 神经再支配增加、树突分支增多,最终产生长期功能改善作用。

## 总结与展望

大量研究表明,脑卒中后远隔部位(如丘脑)继发性损伤除与炎性反应、兴奋性毒性作用及 BSCB 损伤相关外,还与氧化应激作用和细胞自噬水平增高有关<sup>[45-46]</sup>。脑卒中后继发性脊髓瓦氏变性和跨突触脊髓退变与氧化应激反应和细胞自噬活性变化是否有关目前鲜见报道,还有待进一步研究。综上所述,脑卒中后继发性脊髓病变也是脑卒中后功能障碍原因之一,且脊髓与脑组织相同,在损伤后有一定程度的重塑潜能及治疗时间窗,因而脊髓也是促进脑卒中后功能恢复的重要治疗部位<sup>[21,47]</sup>。虽然目前已有许多疗效良好的治疗方案报道,但是相信未来随着脑卒中后继发性脊髓病理变化机制进一步明确,相应治疗方案进一步改进及创新,将会有更多的新靶点、更佳的治疗方案诞生。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑血管病一级预防指南 2015[J].中华神经科杂志,2015,48(8):629-643.DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.08.003.
- [2] Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke[J]. Circ Res, 2017, 120(3):439-448. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
- [3] Silva G, Vieira D, Costa D, et al. Wallerian degeneration of the pontocerebellar fibres secondary to pontine infarction[J]. Acta Neurol Belg, 2016, 116(4):615-617. DOI:10.1007/s13760-015-0587-9.
- [4] Zhang J, Zhang Y, Xing S, et al. Secondary neurodegeneration in remote regions after focal cerebral infarction: A New a new target for stroke management[J]. Stroke, 2012, 43(6):1700-1705. DOI: 10.1161/

STROKEAHA.111.632448.

- [5] Tennant KA. Thinking outside the brain: structural plasticity in the spinal cord promotes recovery from cortical stroke[J]. Exp Neurol, 2014, 254:195-199. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.02.003.
- [6] Pearce JM. Von Monakow and diaschisis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57(2):197.
- [7] Carrera E, Tononi G. Diaschisis: past, present, future[J]. Brain, 2014, 137(9):2408-2422. DOI:10.1093/brain/awu101.
- [8] Buss A, Brook GA, Kakulas B, et al. Gradual loss of myelin and formation of an astrocytic scar during Wallerian degeneration in the human spinal cord[J]. Brain, 2004, 127(1):34-44. DOI: 10.1093/brain/awh001.
- [9] Buss A, Pech K, Merkler D, et al. Sequential loss of myelin proteins during Wallerian degeneration in the human spinal cord[J]. Brain, 2005, 128(2):356-364. DOI:10.1093/brain/awh355.
- [10] Jang SH, Kim DH, Kim SH, et al. The relation between the motor evoked potential and diffusion tensor tractography for the corticospinal tract in chronic hemiparetic patients with cerebral infarct[J]. Somatosens Mot Res, 2017, 34(2):134-138. DOI: 10.1080/08990220.2017.1343188.
- [11] Okabe N, Narita K, Miyamoto O. Axonal remodeling in the corticospinal tract after stroke: how does rehabilitative training modulate it[J]. Neural Regen Res, 2017, 12(2):185-192. DOI: 10.4103/1673-5374.200792.
- [12] Lim KB, Kim JA. Activity of daily living and motor evoked potentials in the subacute stroke patients[J]. Ann Rehabil Med, 2013, 37(1):82-87. DOI: 10.5535/arm.2013.37.1.82.
- [13] Rosso C, Valabregue R, Attal Y, et al. Contribution of corticospinal tract and functional connectivity in hand motor impairment after stroke[J]. PLoS One, 2013, 8(9):e73164. DOI:10.1371/journal.pone.0073164.
- [14] Dang G, Chen X, Chen Y, et al. Dynamic secondary degeneration in the spinal cord and ventral root after a focal cerebral infarction among hypertensive rats[J]. Sci Rep, 2016, 6:22655. DOI:10.1038/srep22655.
- [15] Lukács M. Electrophysiological signs of changes in motor units after ischaemic stroke[J]. Clin Neurophysiol, 2005, 116(7):1566-1570. DOI:10.1016/j.clinph.2005.04.005.
- [16] Souayah N, Saadeh P, Krivitskaya N, et al. Abnormal spontaneous muscle activity in plegic limb appears to initiate distal to the upper motor neuron: a case report in a stroke patient[J]. J Vasc Interv Neurol, 2013, 5(2):1-3.
- [17] Lukács M, Vécsei L, Beniczky S. Changes in muscle fiber density following a stroke[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(8):1539-1542. DOI:10.1016/j.clinph.2009.06.001.
- [18] Lin N, Liu MS, Fan SY, et al. Asynchronization in changes of electrophysiology and pathology of spinal cord motor neurons in rats following middle cerebral artery occlusion[J]. Chin Med J, 2015, 128(21):2919-2925. DOI:10.4103/0366-6999.168057.
- [19] Garbuzova-Davis S, Haller E, Tajiri N, et al. Blood-spinal cord barrier alterations in subacute and chronic stages of a rat model of focal cerebral ischemia[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2016, 75(7):673-688. DOI:10.1093/jnen/nlw040.
- [20] Wu YP, Ling EA. Transsynaptic changes of neurons and associated microglial reaction in the spinal cord of rats following middle cerebral artery occlusion[J]. Neurosci Lett, 1998, 256(1):41-44.
- [21] Sist B, Fouad K, Winship IR. Plasticity beyond peri-infarct cortex: spi-

- nal up regulation of structural plasticity, neurotrophins, and inflammatory cytokines during recovery from cortical stroke [J]. *Exp Neurol*, 2014, 252:47-56. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.11.019.
- [22] Carmichael ST, Kathirvelu B, Schweppe CA, et al. Molecular, cellular and functional events in axonal sprouting after stroke [J]. *Exp Neurol*, 2017, 287(3):384-394. DOI: 10.1016/j.exp-neurol.2016.02.007.
- [23] Liu Z, Li Y, Cui Y, et al. Beneficial effects of GFAP/Vimentin reactive astrocytes for axonal remodeling and motor behavioral recovery in mice after stroke [J]. *Glia*, 2014, 62(12):2022-2033. DOI: 10.1002/glia.22723.
- [24] Wang PR, Wang JS, Yang MH, et al. Neuroprotective effects of Huang-Lian-Jie-Du-Decoction on ischemic stroke rats revealed by 1H NMR metabolomics approach [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 88:106-116. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.08.025.
- [25] Bacigaluppi M, Russo GL, Peruzzotti-Jametti L, et al. Neural stem cell transplantation induces stroke recovery by upregulating glutamate transporter GLT-1 in astrocytes [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(41):10529-10544. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1643-16.2016.
- [26] Xu Q, Yang JW, Cao Y, et al. Acupuncture improves locomotor function by enhancing GABA receptor expression in transient focal cerebral ischemia rats [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 588:88-94. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.12.057.
- [27] Wu YP, Ling EA. Induction of microglial and astrocytic response in the adult rat lumbar spinal cord following middle cerebral artery occlusion [J]. *Exp Brain Res*, 1998, 118(2):235-242.
- [28] Sun Y, Chen X, Zhang X, et al.  $\beta_2$ -Adrenergic receptor-mediated HIF-1 $\alpha$  upregulation mediates blood brain barrier damage in acute cerebral ischemia [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:257. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00257.
- [29] Li XQ, Fang B, Tan WF, et al. miR-320a affects spinal cord edema through negatively regulating aquaporin-1 of blood-spinal cord barrier during bimodal stage after ischemia reperfusion injury in rats [J]. *BMC Neurosci*, 2016, 17:10. DOI: 10.1186/s12868-016-0243-1.
- [30] Liu Z, Chopp M, Ding X, et al. Axonal remodeling of the corticospinal tract in the spinal cord contributes to voluntary motor recovery after stroke in adult mice [J]. *Stroke*, 2013, 44(7):1951-1956. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001162.
- [31] Mitchell EJ, Dewar D, Maxwell DJ. Is remodelling of corticospinal tract terminations originating in the intact hemisphere associated with recovery following transient ischaemic stroke in the rat [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0152176. DOI: 10.1371/journal.pone.0152176.
- [32] Gennaro M, Mattiello A, Mazziotti R, et al. Focal stroke in the developing rat motor cortex induces age- and experience-dependent maladaptive plasticity of corticospinal system [J]. *Front Neural Circuits*, 2017, 11:47. DOI: 10.3389/fncir.2017.00047.
- [33] Kim EJ, Park CH, Chang WH, et al. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and degeneration of the corticospinal tract after stroke: a diffusion tensor imaging study [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(1):76-84. DOI: 10.1111/ene.12791.
- [34] Wahl AS, Omlor W, Rubio JC, et al. Neuronal repair. Asynchronous therapy restores motor control by rewiring of the rat corticospinal tract after stroke [J]. *Science*, 2014, 344(6189):1250-1255. DOI: 10.1126/science.1253050.
- [35] Fang M, Yuan Y, Rangarajan P, et al. Scutellarin regulates microglia-mediated TNC1 astrocytic reaction and astrogliosis in cerebral ischemia in the adult rats [J]. *BMC Neurosci*, 2015, 16:84. DOI: 10.1186/s12868-015-0219-6.
- [36] Zhang D, Tang Q, Zheng G, et al. Metformin ameliorates BSCB disruption by inhibiting neutrophil infiltration and MMP-9 expression but not direct TJ proteins expression regulation [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12):3322-3336. DOI: 10.1111/jcmm.13235.
- [37] Xie LJ, Huang JX, Yang J. Propofol protects against blood-spinal cord barrier disruption induced by ischemia/reperfusion injury [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(1):125-132. DOI: 10.4103/1673-5374.199004.
- [38] Duricki DA, Hutson TH, Kathe C, et al. Delayed intramuscular human neurotrophin-3 improves recovery in adult and elderly rats after stroke [J]. *Brain*, 2016, 139(1):259-275. DOI: 10.1093/brain/awv341.
- [39] Choi DH, Ahn JH, Choi IA, et al. Effect of task-specific training on Eph/ephrin expression after stroke [J]. *BMB Rep*, 2016, 49(11):635-640.
- [40] Zheng J, Liu L, Xue X, et al. Cortical electrical stimulation promotes neuronal plasticity in the peri-ischemic cortex and contralesional anterior horn of cervical spinal cord in a rat model of focal cerebral ischemia [J]. *Brain Res*, 2013, 1504:25-34. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.01.015.
- [41] 谭峰, 陈杰, 梁艳桂, 等. 电针对高血压脑梗死大鼠皮层、延髓及颈髓 Rac-1 蛋白表达的影响 [J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(12):1253-1258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2013.12.015.
- [42] Tan F, Chen J, Liang Y, et al. Electroacupuncture attenuates cervical spinal cord injury following cerebral ischemia/reperfusion in stroke-prone renovascular hypertensive rats [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(6):1529-1534. DOI: 10.3892/etm.2014.1619.
- [43] 谭峰, 陈杰, 梁艳桂, 等. 电针对高血压大鼠皮层脑梗死延髓与脊髓 NgR 表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 3(34):334-341. DOI: 10.7661/CJIM.2014.03.0334.
- [44] Bacigaluppi M, Russo GL, Peruzzotti-Jametti L, et al. Neural stem cell transplantation induces stroke recovery by upregulating glutamate transporter GLT-1 in astrocytes [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(41):10529-10544. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1643-16.2016.
- [45] He M, Xing S, Yang B, et al. Ebselen attenuates oxidative DNA damage and enhances its repair activity in the thalamus after focal cortical infarction in hypertensive rats [J]. *Brain Res*, 2007, 1181:83-92. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.08.072.
- [46] Li Y, Zhang J, Chen L, et al. Ebselen reduces autophagic activation and cell death in the ipsilateral thalamus following focal cerebral infarction [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 600:206-212. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.06.024.
- [47] Coscia M, Monaco V, Martelloni C, et al. Muscle synergies and spinal maps are sensitive to the asymmetry induced by a unilateral stroke [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2015, 12:39. DOI: 10.1186/s12984-015-0031-7.

(修回日期:2018-09-27)

(本文编辑:易 浩)