

· 基础研究 ·

不同高压氧吸氧时间对脑出血大鼠血肿周围 B 淋巴细胞瘤-2 基因和 BCL2-Associated X 蛋白表达的影响

赵龙 李红玲 徐薇

河北医科大学第二医院康复科, 石家庄 050000

通信作者: 李红玲, Email: 1413585368@qq.com

【摘要】 目的 观察不同高压氧(HBO)吸氧时间对脑出血(ICH)大鼠血肿周围 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)和 BCL2-Associated X 蛋白(Bax)表达的影响,以期探索 HBO 治疗脑出血的治疗机制和最佳吸氧时间。**方法** 选取 Wistar 大鼠 130 只,其中正常大鼠 5 只(正常组),造模大鼠 125 只(胶原酶诱导法建立 ICH 模型),按随机数字表法将造模大鼠随机分为对照组(无高压氧干预)25 只和实验组(高压氧干预)100 只,实验组根据吸氧时间的不同再按随机数字表法分为 HBO 40 min 组、HBO 60 min 组、HBO 80 min 组、HBO 100 min 组,共 4 个亚组,每组 25 只大鼠。4 个实验组亚组大鼠分别于 ICH 后 6 h 后行对应的 HBO 治疗,每日治疗 1 次,于治疗第 1、3、5、7、14 天后每个时间点各处死组内 5 只大鼠(对照组于相同时间点各处死组内 5 只大鼠,正常组于入组当天处死并取材)。采用免疫组化法检测各组大鼠各取材时间点血肿周边脑组织中 Bax 和 Bcl-2 蛋白的表达情况。**结果** HBO 40 min 组、HBO 60 min 组、HBO 80 min 组、HBO 100 min 组各时间点的 Bax 表达较对照组相同时间点均显著减少,差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中 HBO 60 min 组和 HBO 80 min 组的 Bax 表达分别与 HBO 40 min 组和 HBO 100 min 组相同时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。造模成功 3 d、5 d、7 d、14 d 后,HBO 40 min 组和 HBO 60 min 组的 Bcl-2 表达分别与 HBO 80 min 组和 HBO 100 min 组同时时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。HBO 80 min 组在造模成功 7 d 和 14 d 后的 Bcl-2/Bax 比值分别为 1.5792 和 1.5733,与 HBO 40 min 组、HBO 60 min 组以及 HBO 100 min 组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** HBO 治疗 ICH 的机制可能与其可下调出血灶周围 Bax 的表达水平以及提高 Bcl-2 的表达水平有关,而 HBO 治疗 ICH 的最佳吸氧时间是 80 min。

【关键词】 高压氧; 吸氧时间; 脑出血; BCL2-Associated X 的蛋白质; B 淋巴细胞瘤-2 基因

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.02.004

Hyperbaric oxygen inhalation downregulates the expression of BCL2-associated protein X and upregulates the expression of the B lymphoblastoma-2 gene after cerebral hemorrhage

Zhao Long, Li Hongling, Xu Wei

Department of Rehabilitation Medicine, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Li Hongling, Email: 1413585368@qq.com

【Abstract】 Objective To explore any effect of inhaling hyperbaric oxygen on edema resulting from cerebral hemorrhage. **Methods** Cerebral hemorrhage was modeled using collagenase in 125 Wistar rats, with 5 others used as controls. The injured rats were randomly divided into a second control group without any hyperbaric oxygen intervention, and groups which inhaled hyperbaric oxygen for 40 min, 60 min, 80 min or 100 min. There were 25 rats in each group. The inhalation began 6 hours after the modeling and was administered once a day. On the 2nd, 4th, 6th, 8th and 16th day of the treatment, 5 rats from each group were sacrificed and the expression of the B lymphoblastoma-2 gene (Bcl-2) and BCL2-associated protein X (Bax) in the brain tissue around the hematoma was detected using immunohistochemical methods. **Results** The average Bax expression in all of the HBO groups was significantly lower than in the second control group at each time point, but with significant differences between the HBO 60 min and HBO 40 min groups, as well as between the HBO 80 min and HBO 100 min groups. By the 4th day the average Bcl-2 expression in the HBO 40 min group was significantly different from that in the HBO 80 min group, and the same was true of the HBO 60 min and HBO 100 min groups. **Conclusions** One of the mechanisms by which HBO treats intracerebral hemorrhage may be related to down-regulating the expression of Bax and increasing the expression of Bcl-2. The best everyday treatment duration is 80 min.

【Key words】 Hyperbaric oxygen; Oxygen uptake time; Intracerebral hemorrhage; BCL2-associated protein X; B lymphoblastoma-2 gene

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.02.004

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是人类的常见病和多发病,其发病率和致残率均较高。有研究表明^[1],其病理生理机制可能是细胞凋亡参与了 ICH 后神经细胞的损伤。目前发现许多因子参与细胞凋亡,其中 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 和 BCL2-associated X 蛋白 (BCL2-associated X protein, Bax) 被发现与细胞凋亡密切相关。研究认为,高压氧 (hyperbaric oxygen, HBO) 治疗可提高 Bcl-2 的表达水平,从而起到抗凋亡的作用^[2]。

目前临床上有关 ICH 的 HBO 治疗方案多种多样, HBO 的治疗压力、HBO 介入的早晚以及吸氧的时间等^[3-6], 没有统一标准。本课题组前期的研究显示^[7-9], 经 HBO 预处理、在 2.0 绝对大气压 (atmosphere absolute, ATA) 压力、ICH 6 h 后的介入 HBO 干预等均可对 ICH 大鼠预后产生积极的作用。至于 HBO 治疗 ICH 时的吸氧时间, 临床应用多采用 40~100 min 不等, 但到底多长时间的吸氧对 ICH 患者更有益, 其作用机制又如何, 目前鲜有报道。本研究旨在观察不同 HBO 吸氧时间对 ICH 模型大鼠周围脑组织的 Bax 和 Bcl-2 表达的影响, 以探索 HBO 治疗 ICH 的最佳吸氧时间及其可能的作用机制。

材料与方法

一、主要器材及试剂

大鼠脑立体定向仪 (美国 Stoelting 公司)、高压氧舱 (烟台冰轮高压氧舱有限公司 YC3200/22VII 型)、尖头改锥 (自制)、VII 型胶原酶 (美国 Sigma 公司)、兔抗大鼠多克隆 Bax/Bcl-2 抗体 (武汉博士德生物工程有限公司)、免疫组化试剂盒及二氨基联苯胺 (Diaminobenzidine, DAB) 显色试剂盒 (河北世纪康为生物工程有限公司)、医用光学显微镜及 BX41 显微照相机 (日本 OLYMPUS 公司)。

二、实验动物与分组

Wistar 雄性大鼠 (清洁级) 130 只 (模型未成功者已除外), 体重在 245~265 g, 由河北医科大学动物实验中心提供, 分笼饲养于河北医科大学第二医院神经病学实验室动物房内, 以标准饲料喂养并饮用自来水。正常组大鼠 5 只, 剩余 125 只制作成 ICH 模型, 并按随机数字表法分为实验组 (HBO 干预) 100 只和对照组 (无 HBO 干预) 25 只。实验组大鼠再根据稳压时段吸氧时间的不同分为 HBO 40 min 组, HBO 60 min 组, HBO 80 min 组, HBO 100 min 组, 共

4 个亚组, 每组 25 只大鼠。于治疗第 1、3、5、7、14 天后 (分别对应造模成功 1、3、5、7、14 d 后) 每个时间点各处死组内 5 只大鼠并取材, 对照组于相同时间点各处死组内 5 只大鼠并取材, 正常组于相同时间点各处死 1 只大鼠并取材。

三、模型制备及大鼠神经功能障碍评分

依据文献^[7, 10]采用胶原酶 VII 定位注射诱发大鼠尾壳核脑出血模型。在动物模型制备 6 h 后观察大鼠行为学变化, 按 Longa EZ 评分法评分^[10]: 0 分, 无体征; 1 分, 不能完全伸展对侧肢体 (左侧); 2 分, 对侧肢体瘫痪, 向对侧转圈, 有追尾现象; 3 分, 不能站立倒向对侧; 4 分, 意识障碍。2 分以上认为造模成功。

四、高压氧治疗

HBO 40 min 组, HBO 60 min 组, HBO 80 min 组, HBO 100 min 组均在造模成功 6 h 后行 HBO 治疗^[9], 将动物放置于特制的木箱中, 将木箱置于高压氧舱内, 压力设定为 2.0 ATA^[8], 加压 30 min, 稳压前 5 min 采用直排式给动物箱内充氧, 氧流量设定为 10 L/min (稳压时氧浓度可达 85%), 4 组均按对应的稳压吸氧时间吸氧, 然后减压, 减压时间 20 min, 每日 1 次。

五、免疫组织化学法测血肿周围 Bax 和 Bcl-2 表达

采用玻片法, 按免疫酶染色法试剂盒说明书进行, 冰冻切片用 2% 双氧水去除内源性过氧化物酶, 10% 羊血清封闭非特异性背景, 依次加入一抗 (1:300)、二抗 (1:100)、辣根过氧化物酶标记链霉亲和素 (1:100), 各步间以磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 振洗, DAB 充分显色, 镜下控制反应时间, 常规脱水、透明、封片。

六、统计学分析

实验结果采用 SPSS 10.0 版统计学软件进行数据分析, 所有数据采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 应用 *t* 检验对 2 组间的计量资料均数进行比较, 应用方差分析 (analysis of variance, ANOVA) 对多组间的计量资料均数进行分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组大鼠不同时间点脑组织 Bax 表达的变化

正常组大鼠的 Bax 表达水平极低, 组内各时间点比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 与其余各组同时点比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组大鼠的 Bax 表达在造模成功 1 d 后开始升高, 于造模

成功 5 d 后达到高峰,之后逐渐下降,但直至第 14 天 Bax 表达水平仍高于正常组和组内造模成功 1 d 和 3 d 后水平。HBO 40 min 组、HBO 60 min 组、HBO 80 min 组、HBO 100 min 组各时间点 Bax 的表达较对照组相同时间点均显著减少,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。其中 HBO 60 min 组和 HBO 80 min 组分别与 HBO 40 min 组和 HBO 100 min 组相同时间点比较, Bax 表达明显减少,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),详见表 1。

二、各组大鼠不同时间点脑组织 Bcl-2 表达的比较

正常组大鼠的 Bcl-2 表达水平极低,组内各时间点比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),与其余各组同时时间点比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。Bcl-2 上调的表达规律与 Bax 下调表达较一致,随着 Bax 表达变化而变化,造模成功 3 d、5 d、7 d、14 d 后, HBO 40 min 组和 HBO 60 min 组分别与 HBO 80 min 组和 HBO 100 min 组同时时间点比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),详见表 2。

三、各组大鼠不同时间点脑组织 Bcl-2/Bax 比值的比较

HBO 80 min 组在造模成功 7 d、14 d 后的 Bcl-2/Bax 比值与 HBO 40 min 组、HBO 60 min 组、以及 HBO 100 min 组比较,均明显增高,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),详见表 3。

讨 论

本研究发现,对照组大鼠的 Bax 表达造模成功 1 d 后开始升高,造模成功 3 d 后仍持续升高,于造模成功 5 d 后达到高峰,之后逐渐下降。HBO 实验组各时间点 Bax 的表达较对照组减少。与本课题组前期研究脑出血血肿周围水含量变化趋势较一致^[7-9],该结果说明,ICH 后脑水肿可能是导致细胞凋亡的诱因,脑水肿导致缺血缺氧,缺血缺氧又进一步加重水肿,形成恶性循环。脑水肿可引起脑血流量自动调节功能障碍,血肿挤压造成微循环结构和功能破坏,血肿分解吸收过程中凝血酶等有害物质的释放。这些因素均与细胞凋亡有密切关系。脑出血后各种继发性病理因素最终均可导致脑组织缺血低氧性损伤,而缺血后再灌注损伤是引起细胞凋亡最重要的病理基础^[7]。

表 1 各组大鼠不同时间点脑组织 Bax 表达的比较 (% , $\bar{x}\pm s$)

组别	只数	造模成功 1 d 后	造模成功 3 d 后	造模成功 5 d 后	造模成功 7 d 后	造模成功 14 d 后
正常组	5	0.17±0.01	0.15±0.02	0.18±0.01	0.16±0.01	0.17±0.02
对照组	25	21.89±1.43 ^a	25.34±1.22 ^a	27.59±1.28 ^a	26.18±1.18 ^a	26.05±1.57 ^a
HBO 40 min 组	25	7.67±0.43 ^{abc}	7.84±0.36 ^{abc}	5.62±0.17 ^{abc}	5.59±0.33 ^{abc}	5.51±0.14 ^{abc}
HBO 60 min 组	25	4.10±0.06 ^{ab}	3.67±0.09 ^{ab}	3.75±0.15 ^{ab}	3.69±0.14 ^{ab}	3.71±0.05 ^{ab}
HBO 80 min 组	25	3.60±0.06 ^{ab}	4.99±0.18 ^{ab}	4.20±0.10 ^{ab}	3.97±0.11 ^{ab}	3.96±0.18 ^{ab}
HBO 100 min 组	25	5.14±0.26 ^{abc}	7.36±0.39 ^{abc}	7.16±0.32 ^{abc}	7.07±0.22 ^{abc}	7.05±0.29 ^{abc}

注:与正常组同时时间点比较,^a $P<0.01$;与对照组同时时间点比较,^b $P<0.01$;与 HBO 60 min 组和 HBO 80 min 组同时时间点比较,^c $P<0.05$

表 2 各组大鼠不同时间点脑组织 Bcl-2 表达的比较 (% , $\bar{x}\pm s$)

组别	只数	造模成功 1 d 后	造模成功 3 d 后	造模成功 5 d 后	造模成功 7 d 后	造模成功 14 d 后
正常组	5	0.15±0.01	0.14±0.01	0.16±0.02	0.15±0.01	0.14±0.01
对照组	25	2.05±0.17 ^a	2.01±0.14 ^a	2.07±0.16 ^a	2.13±0.15 ^a	2.74±0.14 ^a
HBO 40 min 组	25	3.25±0.26 ^{ab}	3.27±0.18 ^{abc}	3.26±0.21 ^{abc}	5.03±0.30 ^{abc}	4.78±0.31 ^{abc}
HBO 60 min 组	25	3.68±0.15 ^{ab}	3.06±0.09 ^{abc}	3.35±0.17 ^{abc}	4.97±0.24 ^{abc}	4.82±0.09 ^{abc}
HBO 80 min 组	25	3.45±0.14 ^{ab}	4.62±0.17 ^{ab}	4.34±0.31 ^{ab}	6.26±0.71 ^{ab}	6.24±0.44 ^{ab}
HBO 100 min 组	25	4.65±0.36 ^{ab}	5.89±0.33 ^{ab}	5.98±0.36 ^{ab}	6.01±0.44 ^{ab}	6.32±0.78 ^{ab}

注:与正常组同时时间点比较,^a $P<0.01$;与对照组同时时间点比较,^b $P<0.01$;与 HBO 80 min 组和 HBO 100 min 组同时时间点比较,^c $P<0.05$

表 3 各组大鼠不同时间点脑组织 Bcl-2/Bax 比值的比较

组别	只数	造模成功 1 d 后	造模成功 3 d 后	造模成功 5 d 后	造模成功 7 d 后	造模成功 14 d 后
对照组	25	0.0936	0.0793	0.0750	0.0813	0.1052
HBO 40 min 组	25	0.4259 ^{ab}	0.4176 ^{ab}	0.5814 ^{ab}	0.9005 ^{ab}	0.8666 ^{ab}
HBO 60 min 组	25	0.8979 ^a	0.8321 ^a	0.8942 ^a	1.3441 ^{ab}	1.2985 ^{ab}
HBO 80 min 组	25	0.9587 ^a	0.9239 ^a	0.9627 ^a	1.5792 ^a	1.5733 ^a
HBO 100 min 组	25	0.9049 ^a	0.8002 ^a	0.8354 ^a	0.8487 ^{ab}	0.8972 ^{ab}

注:与对照组同时时间点比较,^a $P<0.01$;与 HBO 80 min 组同时时间点比较,^b $P<0.05$

本课题组前期研究显示, HBO 可有效地减轻脑组织血肿周围水通道蛋白 4(aquaporin-4, AQP4) 的表达, 减轻脑水肿和细胞凋亡^[9]。本研究中, 大鼠脑组织 Bcl-2 表达结果显示, 对照组和实验组 Bcl-2 上调表达规律与 Bax 下调表达一致, Bcl-2 与 Bax 比值变化与对照组 Bax 呈负相关, 其中 HBO 80 min 组比值较其余实验组变化更为显著, 进一步表明, 高压氧治疗可上调 Bcl-2 因子的表达, 降低 Bax 的表达, 从而达到减轻细胞凋亡, 且 HBO 吸氧 80 min 后, 改善凋亡较明显, 为最佳吸氧时间。

细胞凋亡系指为了维持内环境稳定, 由基因控制的细胞自主的有序的死亡。与细胞坏死不同, 细胞凋亡不是一件被动的过程, 而是主动过程, 涉及一系列基因的激活、表达以及调控等的作用, 它是为了更好地适应生存环境而主动争取的一种死亡过程。研究表明, Bcl-2 可通过多种途径抑制细胞凋亡, 而 Bax 能促进细胞凋亡^[11-13]。其中途径之一就是 Bax 可通过其自身形成的 Bax 同源二聚体促进细胞凋亡, Bcl-2 蛋白过表达与 Bax 形成异源二聚体抑制细胞凋亡。Bax 与 Bcl-2 表达比例不同, 二者的比值影响着细胞的最终结局。本课题组以为, 促进凋亡蛋白表达的促凋亡蛋白因子和抗凋亡因子之间的平衡变化可能是使细胞凋亡的一个机制。

有研究表明, Bcl-2 蛋白能够阻断或干扰多种因子诱导的细胞凋亡, 这些因子其中就包括钙离子蛋白^[13]。高水平的 Bcl-2 蛋白使一些与细胞凋亡相关的钙离子依赖的核苷酸的钙泵或通道活性减弱, 从而影响细胞凋亡。据报道, Bcl-2 家族成员在细胞凋亡过程中控制线粒体中细胞色素 C 和凋亡诱导因子的释放, 并通过 Caspase 激活促进细胞死亡, 其中 Bcl-2 的高表达可以阻止细胞色素 C 的有丝分裂释放, 从而影响细胞凋亡^[14]。由于 Caspase-3 蛋白的启动是细胞凋亡的必需环节, 而 Bcl-2 蛋白位于细胞器的上游, 控制着下游 Caspase-3 的活化, 因此 HBO 抑制 Caspase-3 活化、促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达从而抑制神经细胞凋亡是其中可能的重要机制之一。HBO 可以抑制颅脑外伤后的脂质过氧化反应, 并能减少氧自由基的产生, 稳定线粒体膜, 减少细胞色素 C 的释放。这也可能是 Bcl-2 抑制细胞凋亡的机制之一。因此, 提高 Bcl-2 水平表达可能在一定程度上减轻凋亡。本研究数据表明, HBO 吸氧 80 min 和 100 min 均可有效地提高 Bcl-2 水平表达, 从而影响细胞凋亡。

本研究结果和大多数研究均表明, Bax 表达在很早就出现, 无论是 ICH 还是脑损伤, 特别是损伤后 24 h 内, 均各种继发性损伤快速发生发展的阶段。若脑出血灶周围 Bax 过度表达或 Bcl-2 表达相对不足, 可能

导致神经损伤加重, 因为先损伤后修复, 存在时间差^[7-12]。有研究显示, 大鼠高血压性 ICH 12 h 后或创伤性脑损伤 12 h 后即刻行高压氧治疗, 均可减少甚至是抑制细胞凋亡, 因此尽早行高压氧治疗有利于尽可能大发挥其作用, 尤其是在抗凋亡方面^[15-16]。本研究数据表明, HBO 吸氧 60 min 和 80 min 均可降低 Bax 表达水平, 这对减轻神经损伤及抑制细胞凋亡起到积极作用。

有研究显示, 神经元过度表达 Bax 后, Caspase-3 活性明显升高^[17], 因此可以认为, Bax 是 Caspase-3 活化的重要调节因子。对照组血肿周围脑组织 Bcl-2 和 Bax 的表达明显高于实验组, Bax 表达的增加更为明显。细胞凋亡率与 Bcl-2 蛋白表达呈负相关, 与 Bax 蛋白表达呈正相关; 由于 Bcl-2 和 Bax 在调节细胞凋亡中的作用相反, 二者表达的比例可能决定细胞的存活或凋亡。因此要想更好让 Bcl-2 高表达, 则需要及早介入高压氧治疗。

本研究只观察了 2 周, 有研究显示, 用自体血注入法制作大鼠 ICH 模型, 细胞凋亡可持续 4 周以上^[14], 而且随时间变化凋亡水平也发生改变, 诱导脑出血后细胞凋亡的因素还有血肿周围继发性缺血、凝血酶释放、血红蛋白分解、补体激活、炎性细胞浸润、多种因子的表达等。因此本课题组将在观察时间和/或观察因子方面深入研究, 以便更好地为临床工作提供实验依据。

参 考 文 献

- [1] Matsushita K, Meng W, Wang X, et al. Evidence for apoptosis after intracerebral hemorrhage in rat striatum [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20(2): 396-404.
- [2] Rockswold SB, Rockswold GL, Defillo A. Hyperbaric oxygen in traumatic brain injury [J]. Neurol Res, 2007, 29(2): 162-172.
- [3] Cummins FJ Jr, Gentene LJ. Hyperbaric oxygen effect on MMP-9 after a vascular insult [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2010, 3(6): 683-687. DOI: 10.1007/s12265-010-9221-7.
- [4] 金萍. 高压氧治疗脑出血的剂量研究 [J]. 中国初级卫生保健, 2013, 27(6): 132. DOI: 10.3969/j.issn.1001-568X.2013.06.0067.
- [5] 徐春江, 周士军, 吴铃妹, 等. 不同时程高压氧对脑外伤大鼠顶叶皮质神经元超微结构的影响 [J]. 中国航海医学与高压医学杂志, 2006, (13): 165-167. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2006.03.012.
- [6] 彭慧平, 白志峰, 王如蜜, 等. 高压氧联合骨髓间充质干细胞治疗创伤性脑损伤大鼠的疗效观察. 中华物理医学与康复杂志, 2017, 39(8): 561-565. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.08.001.
- [7] 李红玲, 房金勇, 纪庆红, 等. 高压氧预处理对实验性脑出血大鼠出血灶周围水肿及水通道蛋白-4 表达的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2011, 27(3): 211-215. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2012.03.005.
- [8] 牛蕾蕾, 李红玲, 陈玉燕, 等. 不同时间窗高压氧治疗对脑出血大鼠出血灶周围 HIF-1 α 表达的影响. 中华物理医学与康复杂志,

- 2019,41(11):871-873. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.11.017.
- [9] 牛蕾蕾,李红玲,陈玉燕,等.不同介入时间高压氧治疗对实验性脑出血大鼠出血灶周围水肿及水通道蛋白-4 表达的影响[J].中国康复医学杂志,2014,29(9):810-815. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.09.003.
- [10] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1):84-91.
- [11] Srinivasan A, Foster LM, Testa MP, et al. Bcl-2 expression in neural cells blocks activation of ICE/CED-3 family proteases during apoptosis[J]. Neurosci, 1996, 16(18):5654.
- [12] 李红玲,房金勇,陈玉燕.高压氧及其在中枢神经疾病治疗方面的进展.中华物理医学与康复杂志,2012,34(10):788-790. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.010.020.
- [13] Oltvai ZN, Millman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, bax, that accelerates programmed cell death[J]. Cell, 1993, 74:609-619.
- [14] Xue M, Del Bigio MR. Intracerebral injection of autologous whole blood in rats: time course of inflammation and death[J]. Neurosci Lett, 2000, 283(3):230-232.
- [15] 杨新生,李照建,姚维成,等.大鼠高血压性脑出血脑组织细胞凋亡表达及早期加压氧干预治疗对其影响[J].青岛大学医学院学报,2003,29(1):62-65.
- [16] Liu X, Kim CN, Yang J, et al. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c[J]. Cell, 1996, 86(1):147-157.
- [17] Yang E, Korsmeyer SJ. Molecular thanatopsis: a discourse on the Bcl-2 family and cell death[J]. Blood, 1996, 88(2):386-401.

(修回日期:2020-02-01)

(本文编辑:阮仕衡)

· 外刊撷英 ·

Paired associative stimulation improves hand function after non-traumatic spinal cord injury: A case series

BACKGROUND AND OBJECTIVES Long-term paired associative stimulation (PAS) is a non-invasive combination of transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation and leads to improved hand motor function in individuals with incomplete traumatic tetraplegia. Spinal cord injuries (SCIs) can also be induced by neurological diseases. We tested a similar long-term PAS approach in patients with non-traumatic neurological SCI.

METHODS In this case series, five patients with non-traumatic tetraplegia received PAS to the weaker upper limb 3 to 5 times per week for 6 weeks. Patients were evaluated by manual muscle testing (MMT) before and immediately after the therapy and at the 1- and 6-month follow-ups. Patients were also evaluated for spasticity, hand mechanical and digital dynamometry, pinch test and Box and Block test.

RESULTS MMT values of all patients improved at all post-PAS evaluations. The mean±standard error MMT increase was 1.44±0.37 points ($P=0.043$) immediately after PAS, 1.57±0.4 points ($P=0.043$) at the 1-month follow-up and 1.71±0.47 points ($P=0.043$) at the 6-month follow-up. The pinch test, digital dynamometry and Box and Block test results also improved in all patients.

CONCLUSIONS Long-term PAS may be a safe and effective treatment for improving hand function in patients with non-traumatic tetraplegia.

SIGNIFICANCE This is the first report demonstrating the therapeutic potential of PAS for neurological SCI.

【摘自:Tolmacheva A, Savolainen S, Kirveskari E, et al. Paired associative stimulation improves hand function after non-traumatic spinal cord injury: a case series. Clin Neurophysiol Pract, 2019; 4:178-183. DOI: 10.1016/j.cnp.2019.07.002. eCollection 2019.】