· 基础研究 ·

胞二磷胆碱结合康复训练对脑缺血大鼠半暗带区存活素表达的影响

毕然然　孙强三　孙丽

【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半暗带区存活素(survivin)表达的影响。**方法**　成年雄性 SD 大鼠 120 只,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大鼠 96 只随机分为对照组、药物组、康复训练组和药物结合康复训练组 4 组,每组大鼠 24 只。造模成功后第 3 天,对照组不做任何干预, 药物组给予胞二磷胆碱(每日 500 mg/kg 体重),康复训练组进行滚笼、平衡木、转棒、网屏等训练,药物结合康复训练组同时采用药物组和康复训练组的方法综合治疗。4 组大鼠均于造模后第 7、14、21 天进行神经行为学综合评分,并取脑组织采用免疫组化法观察缺血周围皮质 survivin 的表达。**结果**　造模后第 7,14,21 天,药物组神经行为学评分与对照组同时间点比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);造模后第 14,21 天,康复训练组、药物结合康复训练组的神经行为学评分显著优于对照组和药物对照组同时间点($P<0.05$),且药物结合康复训练组造模后第 14,21 天的神经行为学综合评分分别为(2.75 ± 0.50)分,(0.75 ± 0.50)分,与康复训练组同时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。造模后第 7,14,21 天,药物组、康复训练组和药物结合康复训练组 survivin 的表达水平与对照组同时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);药物结合康复训练组 survivin 的表达水平分别与药物组和康复训练组同时间点比较,差异亦有统计学意义($P<0.05$)。**结论**　胞二磷胆碱结合合理有序的康复训练能明显提高脑缺血大鼠运动功能的恢复,综合疗法效果更显著,其机制可能与缺血周围皮质 survivin 表达上调有关。

【关键词】 脑缺血;　胞二磷胆碱;　康复训练;　存活素

The effect of drugs in combination with rehabilitative training on the expression of survivin in the ischemic penumbra after focal cerebral ischemia in rats

BI Ran-ran, SUN Qiang-san, SUN Li. *Department of Rehabilitation Medicine, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China*

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

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the effect of drugs in combination with rehabilitative training on motor function and the expression of survivin in the ischemic penumbra after focal cerebral ischemia. **Methods**　One hundred and twenty male, adult, Sprague-Dawley rats were subjected to left middle cerebral artery occlusion (MCAO) by suturing. Ninety-six of them were then randomly divided into a control group, a drug group, a rehabilitative training group, and a drugs in combination with rehabilitative training group, with 24 in each. For three days the rats in the control group received no treatment, while 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, and those in the drug and rehabilitative training group received both citicoline and the motor training. Behavioral tests were administered to all groups, and immunohistochemistry was used to detect the expression of survivin in the ischemic penumbra. **Results**　Average behavior scores in the drug group and the control group were not significantly different at day 7, 14 or 21 after the MCAO. Average behavior scores in the rehabilitative training and drug in combination with rehabilitative training groups were significantly superior to those of the control and drug groups at day 14 and 21. At those time points the average scores in the drug in combination with rehabilitative training group were also significantly better than those of the rehabilitation training group. Compared with control group, at the 7th, 14th and 21st day after MCAO, expression of survivin in the other three groups had increased significantly. Expression of survivin in the group where drug treatment was combined with rehabilitative training was significantly greater than in the drug and rehabilitative training groups. **Conclusions**　Citicoline in combination with rehabilitative training can im-

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.02.003

作者单位:200120 上海,同济大学附属东方医院康复医学科(毕然然);山东大学第二医院康复医学科(孙强三);山东省济南市中心医院急诊内科(孙丽)

通信姓名:孙强三,Email:sunqsan@126.com

prove the recovery of motor function in rats significantly better than the other approaches. This might be partially attributed to the up-regulation of survivin expression in the peri-ischemic cortex.

【**Key words**】 Cerebral ischemia; Citicoline; Rehabilitation; Survivin

脑血管病是发病率和致残率较高的神经系统疾病。脑血管病的治疗中已经证实,及时的药物治疗以及合理、适当的康复训练对脑缺血有显著疗效,尤其是两者联合应用。目前已知的作用机制包括抗凋亡[1]、细胞增殖[2]、血管生成[3]、神经可塑性和功能重组[4],然而其具体的机制不详。作为凋亡抑制蛋白家族的成员,存活素(Survivin)的增加可以促进大鼠脑缺血后神经功能恢复以及神经细胞的生长发育和存活,同时抑制神经细胞的凋亡。本研究观察了药物及康复训练对脑缺血大鼠缺血半暗带区 Survivin 表达的影响,旨在揭示药物结合康复训练治疗脑缺血的作用机制,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

本研究选用成年、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。采用 Longa 颈总动脉线栓法[5] 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[5]进行神经功能评分,评分 1 ~ 3 分的大鼠纳入本研究,共 96 只。将符合标准的大鼠 96 只随机分为对照组、药物组、康复训练组和药物结合康复训练组,每组 24 只。4 组大鼠再根据神经功能行为评估和取材的时间(造模后第 7、14、21 天)随机分为 3 个亚组,每个亚组 8 只大鼠。

二、实验方法

(一)大鼠 MCAO 模型制备

4 组实验大鼠均于造模前 24 h 禁食,但不禁水。参考 Longa 介绍的线栓法[5] 制作 MCAO 模型。采用 10% 水合氯醛(3.5 ml/kg 体重)对大鼠进行腹腔注射麻醉,将大鼠仰卧位固定,于颈部正中切口,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)。在结扎 ECA 主干时尽量靠近分叉处,于离分叉约 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 左右即可再灌注。

(二)治疗方法

对照组大鼠造模成功后置普通笼中饲养,不予以任何干预措施。造模成功后第 3 天,药物组大鼠开始每天给予胞二磷胆碱 0.5 g/kg 体重(山东齐鲁制药厂出产,剂量参照文献[6])腹腔注射;康复训练组大鼠则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、转棒上转动训练和网屏抓握训练,训练的强度按循序渐进的原则进行,各项训练均每日 15 min,每周训练 6 d[7-8];药物结合康复训练组则同时采用药物组和康复训练组的方法综合治疗。康复训练组和药物结合康复训练组具体训练项目如下。

1. 滚筒式网状训练器:长 100 cm、直径 60 cm 的圆形网状仪器,底座为一固定架,一端有一手摇柄,可按 5 r/min 进行手摇转动训练。大鼠于该仪器内可进行以抓握和行走为主的运动训练。

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,让大鼠在木棒上行走,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 r/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,将大鼠至于其上,然后将一端缓缓抬高,在 2 s 内抬高至 90°垂直并保持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

4 组大鼠均于造模后第 7,14,21 天进行各项神经功能行为评分,并计算每只大鼠各项评分之和,取平均值,作为其神经功能的综合评估。

1. 神经功能评定:按 Bederson 等[8] 制定的评分标准,分为 4 级:0 级为未见行为缺陷;1 级为前肢屈曲(即提尾悬空实验阳性);2 级为侧推抵抗力下降(即侧向推力实验阳性),伴前肢屈曲,无转圈行为;3 级为同 2 级行为,伴自发性悬转。

2. 平衡木行走测评:评分标准共分 6 个等级。0 分为能跳上平衡木,在上面行走不会跌到;1 分为能跳上平衡木,在上面行走,跌倒机会少于 50%;2 分为能跳上平衡木,在上面行走,大于 50%;3 分为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 分为在平衡木上不能行走,但可趴在上面;5 分为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 分为转动过程中，鼠可在棒上行走；1 分为转动过程中，鼠不会掉下来，时间 60 s 以上；2 分为转动开始后鼠从棒上掉下来；3 分为转动开始前，鼠就从棒上掉下来。

4. 网屏上抓握测评：评分标准分为 4 个等级。0 分为前爪抓住网屏 5 s，不会掉下来；1 分为暂时抓住网屏，滑落一段距离，但没有掉下来；2 分为在 5 s 内掉下来；3 分为网屏转动时，鼠即刻掉下来。

四、脑组织的取材

造模后第 7，14，21 天，将 4 组大鼠中同时段结束神经功能行为评估的大鼠采用腹腔注射 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 值 = 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 ℃烤箱内烘烤1 h后放入 4 ℃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（ethylene diamine tetraacetic acid，EDTA）微波修复 15 min，室温冷却 30 min，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，中国北京）20 min；磷酸盐缓冲液（phosphate buffer saline，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 Survivin 单克隆抗体（Survivin Abcam 公司生产，1∶100，Cambridge，UK），37 ℃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），37 ℃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），37 ℃下孵育 30 min；PBS 冲洗 3 次，每次3 min；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、图像分析以及统计分析

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 Survivin 阳性细胞的表达情况。采用 Image Pro Plus 图像分析仪计数阳性细胞数。

七、统计学方法

采用 SPSS 13.0 版统计学软件进行数据分析，数据以（$\bar{x} \pm s$）表示。每组间各同时间点比较采用单因素方差分析；每组内各时间点比较用单因素方差分析及 Newman-Keuls 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

一、神经功能行为评估

造模后第 7，14，21 天，药物组神经行为学评分与对照组同时间点比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；造模后第 14，21 天，康复训练组、药物结合康复训练组的神经行为学评分显著优于对照组和药物对照组同时间点（$P < 0.05$），且药物结合康复训练组造模后第 14，21 天的神经行为学综合评分分别为（2.75 ± 0.50）分，（0.75 ± 0.50）分，与康复训练组同时间点比较，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），详见表 1。

表 1　4 组大鼠各时间点神经行为综合评分比较（分，$\bar{x} \pm s$）

组别	只数	造模后 7 天	造模后 14 天	造模后 21 天
对照组	24	11.25 ± 1.71	10.0 ± 0.82	9.25 ± 0.96
药物组	24	10.00 ± 0.82	9.25 ± 1.00	8.00 ± 0.82
康复训练组	24	8.25 ± 1.26[a]	5.75 ± 1.26[ab]	3.00 ± 0.82[ab]
药物结合康复训练组	24	6.50 ± 1.29[a]	2.75 ± 0.50[abc]	0.75 ± 0.50[abc]

注：与对照组同时间点比较，[a]$P < 0.05$；与药物组同时间点比较，[b]$P < 0.05$；与康复训练组同时间点比较，[c]$P < 0.05$

二、免疫组织化学指标试验结果

免疫组织化学染色显示：在缺血半暗带区可见大量的 Survivin 阳性细胞，Survivin 的表达位于细胞浆中，呈棕褐色颗粒。造模后第 7，14，21 天，药物组、康复训练组和药物结合康复训练组 Survivin 的表达水平与对照组同时间点比较，差异均有统计学意义（$P < 0.05$）；药物结合康复训练组 Survivin 的表达水平分别与药物组和康复训练组同时间点比较，差异亦有统计学意义（$P < 0.05$），且药物结合康复训练组 Survivin 的表达水平在造模后第 7 天达到峰值，在造模后第 14、21 天表达逐渐减弱。详见表 2 和图 1。

表 2　4 组大鼠不同时间点 survivin 阳性细胞计数比较（个，$\bar{x} \pm s$）

组别	只数	造模后 7 天	造模后 14 天	造模后 21 天
对照组	8	80.0 ± 3.39	63.0 ± 5.92	47.8 ± 1.93
药物组	8	90.2 ± 3.12[a]	81.4 ± 2.88[a]	68.0 ± 2.55[a]
康复训练组	8	87.4 ± 4.28[a]	76.2 ± 3.96[a]	69.0 ± 3.39[a]
药物结合康复训练组	8	97.4 ± 2.30[abc]	88.4 ± 3.21[abc]	75.0 ± 2.74[abc]

注：与同时间点对照组比较，[a]$P < 0.05$；与同时间点药物组比较，[b]$P < 0.05$；与同时间点康复组相同时间比较，[c]$P < 0.05$

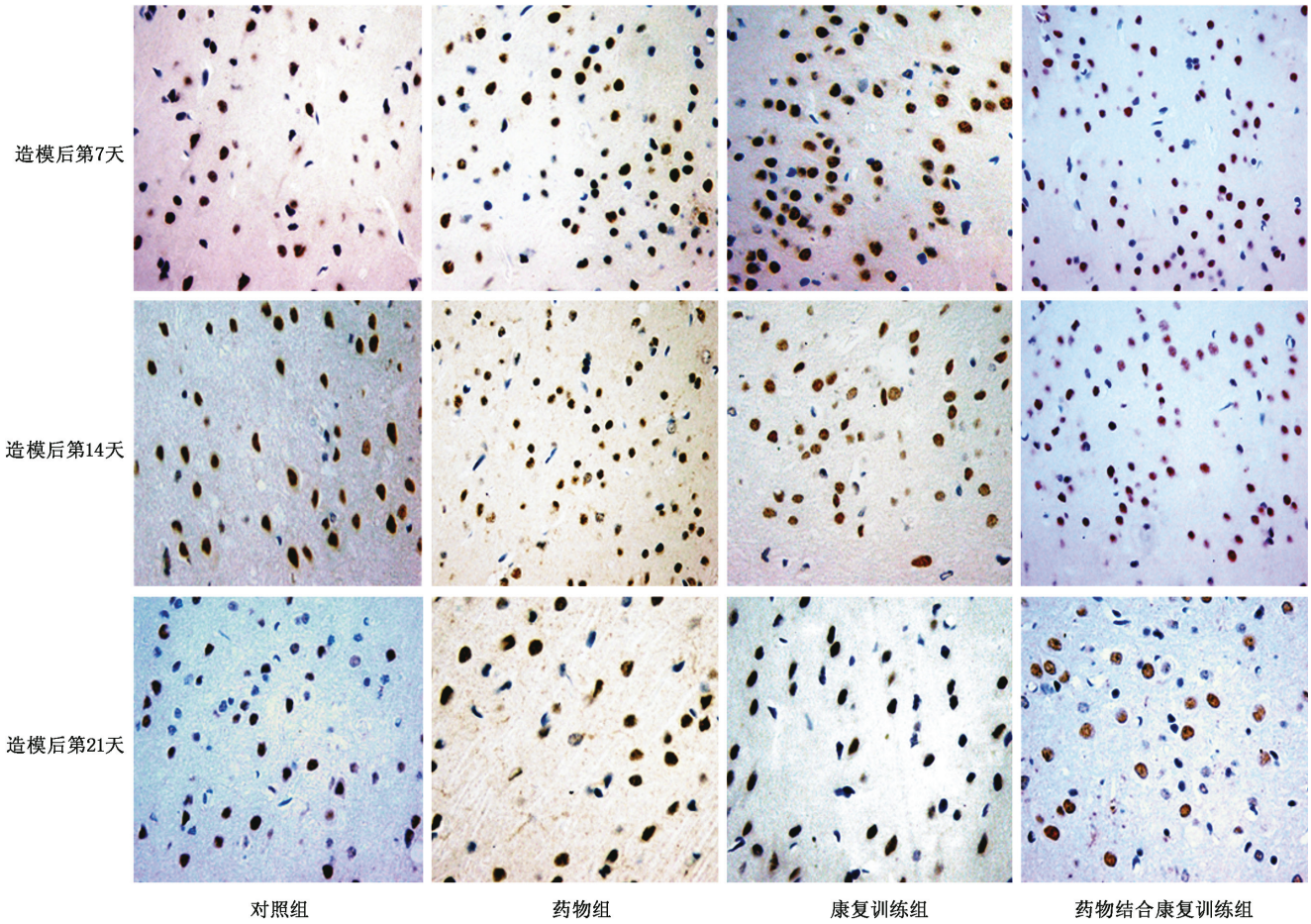

图 1　4 组大鼠各时间点 Survivin 在梗死周围区的表达(免疫组化染色, ×400)

讨　论

脑组织缺血缺氧后所生成的大量自由基可导致细胞过氧化,引发神经元凋亡。凋亡与脑缺血再灌注后半暗带区神经元的死亡有关[9]。近年来,学者们通过各种缺血模型发现,多种细胞因子及生长因子参与缺血性损伤及修复,对神经细胞凋亡具有调控作用。Survivin是凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis,IAP)家族的一个新成员,是一种具有双重功能的蛋白因子,既能抑制细胞凋亡,又能诱导调控神经细胞的有丝分裂,促进神经元轴突沿细胞生长周期时相有规律地进行再生繁殖[10]。Survivin 在脑内的表达主要分布于海马、皮质及纹状体区细胞胞质中,呈棕黄色或棕褐色。在缺血梗死区灶周围局部较大区域内阳性细胞呈向心弥散性分布,缺血中心区较多可见[11]。Conway 等[12]的研究发现,Survivin 在缺血和缺血周围区域的脑组织及其相对应的脑膜上,毛细血管内皮细胞上表达较高。目前认为,Survivin 不仅有利于神经细胞生长发育和存活,而且能阻止细胞凋亡,促进神经细胞受损后的功能恢复。

胞二磷胆碱是磷脂酰胆碱膜生物合成的重要媒介,具有促进颅脑损伤后神经保护,修复神经和易化神经恢复的潜能[13]。动物研究显示,胞二磷胆碱可能通过促进磷脂的再合成以及抑制游离脂肪酸的释放,稳定细胞膜,减少自由基的生成等保护细胞膜,同时在脑缺血模型中可以降低梗死面积[14]。Frolov 等[15]在试验中证实,胞二磷胆碱可抑制凋亡,具有重要的神经保护作用。

康复训练可促进脑缺血疾病的康复,无论在动物实验[16]中还是临床实践[17]中均已受到肯定和重视。早期,低强度的康复训练有助于脑卒中后脑损伤的恢复,改善功能预后[18]。康复训练不仅能改善患者的运动功能,减轻疼痛[19],还能促进损伤大脑的神经恢复[20-21],有利于患者早日回归社会。其可能的机制是:(1)康复训练可促进梗死边缘区皮质神经细胞和突触的超微结构恢复,减少神经细胞的坏死,保护濒死的神经细胞;(2)康复训练还可促进梗死灶边缘毛细血管扩张,诱导新生血管形成,促进脑梗死灶内肉芽组织增生及血管支架重建,对改善脑循环、促进细胞代谢均具有重要意义[22];(3)脑缺血后,康复训练能使缺血周围区发生功能重组,促进大脑非损伤区域形成功能环路的重建,上调神经营养因子的表达,下调兴奋毒性的谷氨

酸受体表达,活化大脑内的内源性抗氧化剂系统的活性,减少各种脑损伤所致的神经功能缺损[23]。

有研究证明,过早的康复训练会加重脑损伤[24]。我们在实验中发现造模后 1、2 d 的大鼠精神萎靡,不愿进食,不能配合康复训练,且早期康复训练的大鼠死亡率较高,故本研究选择造模后第 3 天开始给予干预。实验发现,造模后第 14、21 天,康复训练组和药物结合康复训练组的神经行为学综合评分较对照组同时间点显著降低($P<0.05$),且药物结合康复训练组的神经行为学综合评分显著优于其余 3 组同时间点($P<0.05$),说明药物结合康复训练对脑缺血后运动功能的恢复具有协同效应。通过免疫组织化学方法从蛋白水平检测缺血周围区 Survivin 的表达显示,药物结合康复训练组各时间点的缺血周围区 Survivin 的阳性细胞数均多于另外 3 组同时间点,差异有统计学意义($P<0.05$),且以造模后第 7 天表达最高,在造模后第 14、21 天表达减弱。

本研究认为,在脑缺血早期,胞二磷胆碱结合康复训练可通过激活 Survivin 来抑制脑缺血周围区神经细胞的凋亡,促进神经细胞受损后的功能恢复,但胞二磷胆碱结合康复训练激活 Survivin 的机制还有待进一步的研究。

参 考 文 献

[1] Matyja E, Taraszewska A, Nagańska E, et al. CDP-choline protects motor neurons against apoptotic changes in a model of chronic glutamate excitotoxicity in vitro. Folia Neuropathol, 2008, 46: 139-48.

[2] Shimotake J, Derugin N, Wendland M, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibition promotes cell death and limits endothelial cell proliferation in a neonatal rodent model of stroke. Stroke, 2010, 41: 343-349.

[3] Navaratna D, Guo S, Arai K, et al. Mechanisms and targets for angiogenic therapy after stroke. Cell Adh Migr, 2009, 3: 216-223.

[4] Failor S, Nguyen V, Darcy DP, et al. Neonatal cerebral hypoxia-ischemia impairs plasticity in rat visual cortex. J Neurosci, 2010, 30: 81-92.

[5] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke, 1989, 20: 84-91.

[6] Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A, et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. Neurobiol Dis, 2005, 18: 336-345.

[7] 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.

[8] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of neurologic examination. Stroke, 1986, 17: 472-476.

[9] Candelario-Jalil E. Injury and repair mechanisms in ischemic stroke: considerations for the development of novel neurotherapeutics. Curr Opin Investig Drugs, 2009, 10: 644-654.

[10] Chen B, Yuping S, Ni J. Rapamycin decreases survivin expression to induce NSCLC cell apoptosis under hypoxia through inhibiting HIF-1α induction. Mol Biol Rep, 2012, 39: 185-191.

[11] 刘广义, 高淑杰. 大鼠脑缺血再灌注损伤后细胞凋亡与 Survivin 和 IGF-1 表达的关系. 中风与神经疾病杂志, 2008, 25: 142-144.

[12] Conway EM, Zwerts F, Van Eygen V, et al. Survivin-dependent angiogengesis in ischemic brain: molecular mechanisms of hypoxia-induced up-regulation. Am J Pathol, 2003, 163: 935-946.

[13] Zafonte R, Friedewald WT, Lee SM, et al. The citicoline brain injury treatment (COBRIT) trial: design and methods. J Neurotrauma, 2009, 26: 2207-2216.

[14] Clark WM. Efficacy of citicoline as an acute stroke treatment. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10: 839-846.

[15] Frolov MA, Gonchar PA, Barashkov VI, et al. The effect of parenteral citicoline on visual functions and life quality of patients with primary open-angle glaucoma. Vestn Oftalmol, 2011, 127: 18-21.

[16] MacLellan CL, Keough MB, Granter-Button S, et al. A critical threshold of rehabilitation involving brain-derived neurotrophic factor is required for poststroke recovery. Neurorehabil Neural Repair, 2011, 25: 740-748.

[17] Macko RF, Ivey FM, Forester LW, et al. Treadmill exercise rehabilitation improves ambulatory function and cardiovaScu1ar fitness in patients with chronic stroke: a randomized, controlled trail. Stroke, 2005, 36: 2206-2211.

[18] Matsuda F, Sakakima H, Yoshida Y. The effects of early exercise on brain damage and recovery after focal cerebral infarction in rats. Acta Physiol, 2011, 201: 275-287.

[19] Aidar FJ, Silva AJ, Reis VM, et al. A study on the quality of life in ischaemic vascular accidents and its relation to physical activity. Rev Neurol, 2007, 45: 518-522.

[20] Ang ET, wong PT, Moochhala S, et al. Neuroprotection associated with running: is it a result of increased endogenous neurotrophic factors. Neuoscience, 2003, 118: 335-345.

[21] Ding Y, Li J, Luan x, et al. Exercise 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.

[22] London NR, Whitehead KJ, Li DY. Endogenous endothelial cell signaling systems maintain vascular stability. Angiogenesis, 2009, 27: 1-6.

[23] Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. Stroke, 2000, 31: 223-230.

[24] Griesbach GS, Gomez-Pinilla F, Hovda DA. The upregulation of plasticity-related proteins following TBI is disrupted with acute voluntary exercise. Brain Res, 2004, 1016: 154-162.

(修回日期:2012-12-03)
(本文编辑:阮仕衡)