

· 基础研究 ·

神经干细胞移植联合康复训练对脊髓损伤大鼠 Nogo-A 及 NgR 蛋白表达的影响

周治来 靳安民 陈银海 闵少雄

【摘要】目的 观察神经干细胞移植联合康复训练对脊髓损伤大鼠 Nogo-A 及 NgR 蛋白表达的影响。**方法** 共选取 80 只 SD 大鼠,采用改良 Allen 法制成大鼠 T₁₀ 节段脊髓损伤模型,将其随机分为联合治疗组、细胞移植组、康复训练组及模型组。联合治疗组及康复训练组于制模后次日给予滚筒训练与跑台训练,每周训练 5 d;联合治疗组与细胞移植组于造模后第 7 天时,将体外培养的骨髓源性神经干细胞移植入大鼠受损脊髓中。每周采用 BBB 评分法对各组大鼠后肢运动功能进行评定;于干细胞移植后第 1, 3, 7 天时每组各取 5 只大鼠处死,采用 Western-blot 法检测各组大鼠术后不同时间点脊髓中 Nogo-A 及 NgR 蛋白表达。**结果** 从脊髓损伤后第 2 周开始,发现联合治疗组大鼠 BBB 评分在各时间点均明显优于其他各组 ($P < 0.05$),第 5 周时康复训练组 BBB 评分明显优于模型组 ($P < 0.05$)。随着时间推移,各组大鼠 Nogo-A 及 NgR 蛋白起始均呈现高表达,随后快速下降等特点,以干细胞移植第 7 天时联合治疗组的降低幅度最显著,细胞移植组次之,康复训练组与模型组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 康复训练联合神经干细胞移植治疗脊髓损伤大鼠具有协同效应,能进一步抑制受损脊髓中 Nogo-A、NgR 蛋白表达,促进脊髓损伤大鼠肢体功能恢复。

【关键词】 脊髓损伤; 康复训练; 骨髓源性神经干细胞; Nogo-A; NgR

Effects of rehabilitation training combined with bone marrow mesenchymal stem cell-derived neural stem cells transplantation on the expression of Nogo-A and NgR proteins after spinal cord injury ZHOU Zhi-lai*, JIN An-min, CHEN Yin-hai, MIN Shao-xiong. * Department of Orthopedics, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Corresponding author: CHEN Yin-hai, Email: cyhai@tom.com

【Abstract】 Objective To study the effects of rehabilitation training combined with the transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells-derived neural stem cells (BMSC-D-NSCs) on the expression of Nogo-A and NgR protein in rats after spinal cord injury (SCI). **Methods** The spinal cords of eighty Sprague-Dawley rats were injured using a modified Allen's impactor ($H = 25$ mm) at T₁₀. The injured rats were randomly divided into a combination therapy group which was given rehabilitation training and cell transplants, a cell graft group, a rehabilitation training group and a control group. At the 7th day post SCI, BMSC-D-NSCs were transplanted into the injured spinal cords of the rats in the combination therapy and cell graft groups. Hindlimb movement was assessed using the Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) scale every week, and protein was extracted from the injured spinal cord tissue for Nogo-A and NgR determination by Western blotting at the 1st, 3rd and 7th day after cell transplantation. **Results** The average BBB score of the rats in the combination therapy group was significantly higher than that of the other groups from 2 weeks post transplantation. The scores in the rehabilitation training group were significantly higher than in the control group from the 5th week post transplantation. Western blotting showed high expression of Nogo-A and NgR protein 24 h post surgery, but these declined with time. For Nogo-A there was a significant difference among the groups at all three time points. In the combination therapy group the expression declined to a minimum by the 7th day. For NgR protein there was no significant difference between the 1st and 3rd day in any group. **Conclusions** Rehabilitation training combined with BMSC-D-NSC transplantation can have a synergistic effect on functional recovery from SCI. It can down regulate the expression of Nogo-A and NgR protein.

【Key words】 Spinal cord injury; Rehabilitation; Bone marrow mesenchymal stem cells; Neural stem cells; Nogo-A protein; NgR protein

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.08.002

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(8451051501000460)

作者单位:510282 广州,南方医科大学珠江医院骨科(周治来、靳安民、闵少雄),康复医学科(陈银海)

通信作者:陈银海,Email:cyhai@tom.com

脊髓损伤后机体微环境将发生巨大改变,大量神经元与胶质细胞死亡,神经再生能力十分有限。有研究发现 Nogo-A 及其受体 NgR 具有强烈抑制轴突再生的作用^[1-5],如给予抗 Nogo-A 抗体治疗,能提高受损脊髓组织可塑性,加速神经功能恢复^[6]。近年来神经干细胞移植治疗脊髓损伤已逐渐引起人们关注,将干细胞移植到受损脊髓内不仅能存活,并且还能与周围神经环路形成新的突触联系^[7];另外有大量研究发现,康复训练能促进脊髓损伤大鼠神经营养因子表达^[8],提高受损脊髓组织可塑性^[9,10]。基于上述背景,本研究联合采用骨髓源性神经干细胞(bone marrow mesenchymal stromal cells derived neural stem cells, BMSC-D-NSCs)移植及康复训练治疗脊髓损伤大鼠,并观察治疗前、后大鼠体内 Nogo-A 及其受体 NgR 表达情况,为临床治疗相关脊髓损伤患者提供参考资料。现报道如下。

材料与方法

一、实验材料

1. 实验动物:共选取 SPF 级健康成年 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 80 只(由广东省医学实验动物中心提供),雌雄不拘,体重质量为 180 ~ 237 g,平均(205.5 ± 12.5)g。

2. 实验试剂及仪器:主要实验试剂包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、N₂ 添加剂均为美国 PeproTech 公司产品,抗巢蛋白 nestin 为美国 sigma 公司产品,羊抗兔异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)二抗为美国 Jackson 公司产品, Nogo-A、NgR 多克隆抗体购自北京博奥森公司;主要实验仪器包括免疫荧光显微镜、滚筒式网状训练器(为长 100 cm、直径 60 cm 的圆形网状仪器,底座有一固定架,一端有一手摇柄)、自制跑步训练器(由 5 × 5 × 13 cm³ 的塑料箱构成,内置小型跑步机,在距跑步机 1 cm 处有一平台)。

二、BMSC-D-NSCs 分离及培养

取 2 周龄 SD 大鼠,在严格无菌条件下分离出双侧股骨及胫骨,经 PBS 液冲洗 3 次,剪去两端骨骺并暴露骨髓腔,用无菌注射器吸取 DMEM (含青霉素 100 IU/ml、链霉素 100 μg/ml 及胎牛血清 10%) 完全培养基,反复冲洗骨髓腔,混匀后低速离心(1000 r/min) 5 min,弃上清液,DMEM 完全培养基重悬后经 100 目滤网过滤后接种于培养瓶中,置于 5% CO₂、饱和湿度、37℃ 培养箱中培养,72 h 后全量换液,弃掉未贴壁的细胞及杂质细胞,以后每 3 天换液 1 次,通过倒置显微镜观察细胞增殖情况,待细胞铺满瓶底达 80% 后,用含 0.02% EDTA 的 0.25% 胰蛋白酶消化,按 1:4 比例进行传代培养。取体外培养的第 3 代

BMSCs,待其铺满瓶底后用 0.25% 胰蛋白酶消化 5 min,加 10 倍于胰蛋白酶的 PBS 液稀释,经离心(1000 r/min) 5 min 后,加入含 20 ng/ml EGF、20 ng/ml bFGF、1% N₂ 添加剂的 DMEM/F12 无血清培养液进行诱导,按 1 × 10⁶ 个/ml 接种于预先用 10 μg/ml 多聚赖氨酸包被过的盖玻片上,每 3 天半量换液 1 次,置于倒置相差显微镜下观察。约 7 d 后取出盖玻片进行免疫荧光染色,一抗为兔多抗大鼠 nestin (1:200),二抗为 FITC 标记的山羊抗兔单抗(1:100),观察 NSCs 特异性标志物 nestin 表达,随后传代扩大培养、备用。

三、模型制作及分组处理

参照改良 Allen's 法将上述大鼠制成 T₁₀ 节段脊髓损伤动物模型^[10],调节 Allen's 打击装置的打击杆位置(致伤能量为 2.5 g × 10 cm),造成大鼠 T₁₀ 节段脊髓损伤,然后逐层缝合切口。术后 1 周内每日给予大鼠腹腔注射青霉素 20 万单位;实验期间各组大鼠均给予自然光照,自由进食及饮水,每日按摩膀胱 2 次直至其排尿反射恢复为止。制模成功判定标准如下:在 Allen's 装置撞击脊髓瞬间,大鼠身体抖动,随后双后肢反复弹动、剧烈摆尾,被打击局部脊髓表面迅速呈瘀紫色,术后双后肢僵硬,并出现完全瘫痪。将造模成功的 80 只 SD 大鼠随机分成联合治疗组、细胞移植组、康复训练组及模型组,每组有 20 只大鼠。

联合治疗组及康复训练组大鼠在制模前 3 d 及制模 2 ~ 3 d 后即给予运动训练,具体训练内容包括:①滚筒训练,将大鼠置入自制网状滚筒训练器内,以 5 r/min 转速转动手摇柄,大鼠在滚筒内可进行抓握、攀爬等四肢肌肉训练;②跑台训练,将大鼠前肢固定于跑步机平台上,当大鼠 Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) 评分在 1 ~ 6 分时,设定跑台速度为 6 cm/s,当 BBB 评分达 7 分以上时,则设定跑台速度为 25 cm/s,每天连续训练 3 次,每次 10 min,中间休息 5 min,每周训练 5 d^[11]。联合治疗组及细胞移植组大鼠于制模后第 7 天时按原切口暴露损伤段脊髓,将体外培养成功的 NSCs 轻轻吹打成单细胞悬液,调整细胞浓度为 10⁵ 个/μl,采用 Hamilton 微量注射器将 10 μl 细胞液缓慢注入联合治疗组及细胞移植组大鼠受损脊髓中,分头、中、尾端 3 点注射,每次注射时间持续 5 min,注射完毕后针头停留 1 min,以免倒流。NSCs 移植后 1 周内 2 组大鼠均每日腹腔注射青霉素 20 万单位。

四、检测方法

1. 运动功能评定:于造模后第 1, 3, 7 天及此后每周(共 6 周)让大鼠在空旷平地上自由活动 3 min,期间采用盲法对大鼠进行 BBB 运动功能评分^[12],每只大鼠均先后评定 3 次,取其平均值,完全截瘫计 0 分,肢体活动正常计 21 分。

2. 蛋白印迹实验:分别于细胞移植后第 1,3,7 天时每组各取 5 只大鼠,经腹腔麻醉后按原切口暴露损伤段脊髓,取出损伤段脊髓组织,加入 5 倍体积的预冷缓冲液 I 匀浆 10 min,匀浆液以 $12\,000 \times g$ 离心 ($4\,^{\circ}\text{C}$) 10 min,留上清液,并与等体积缓冲液 II 混合,经 $100\,^{\circ}\text{C}$ 沸水浴作用 10 min,置冰上冷却;蛋白样品 ($15\,\mu\text{g}$) 经 8% SDS-PAGE 恒压电泳,待电泳结束后将蛋白恒流 ($300\,\text{mA}$) 转移至聚偏二氯乙烯 (polyvinylidene chloride, PVDF) 转印膜上,并置入 5% 脱脂奶粉中封闭 2 h ($37\,^{\circ}\text{C}$),然后依次加入兔抗 Nogo-A、NgR 抗体 ($1:500$) $37\,^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h,生物素化的羊抗兔 IgG ($1:800$) $37\,^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h, ECL 法显色,以上各步骤间均用 PBS 液充分洗涤。PVDF 膜经常温晾干后拍照并进行图像扫描,分析各条带积分光密度值。

五、统计学分析

本研究所得计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 SPSS 13.0 版统计学软件包进行数据分析,组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

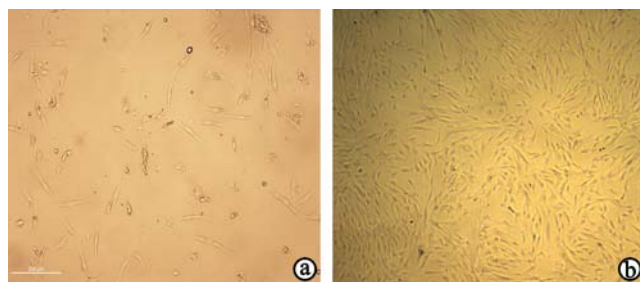
结 果

一、BMSCs 生物学特性分析

原代 BMSCs 接种后约 3 h 即开始贴壁,贴壁细胞呈圆形,24 h 后可见小胞质突起;72 h 首次换液弃掉未贴壁细胞后,可见贴壁细胞大量增殖,其形态也多趋向于成纤维样细胞,胞质丰富,细胞呈平行排列生长或漩涡状生长。一般原代培养 7 d 左右即能达到 80% ~ 90% 融合,此时用 0.25% 胰蛋白酶消化传代。传代后的细胞生长旺盛,约 3 d 后可再次传代,且形态愈趋向长梭形 (见图 1a、b)。通过向 BMSCs 培养基中加入含 EGF、bFGF 及 N_2 添加剂的无血清培养液后,可见细胞形态发生改变,长梭形细胞逐渐收缩成短梭形或锥形,并可见细胞伸出多个突起,3 d 后可见细胞逐渐形成球形体聚集,折光性较强,且球形体积逐渐增大 (见图 2a),细胞免疫荧光染色呈 nestin 阳性 (图 2b),提示所培养细胞确为骨髓源性神经干细胞。

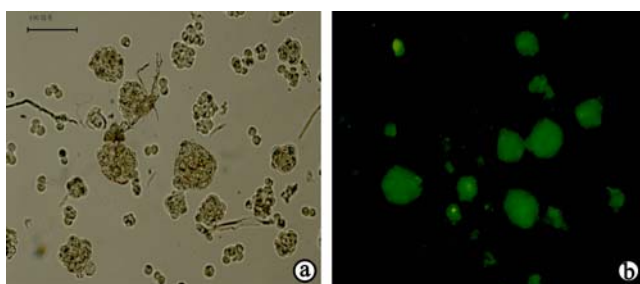
二、各组大鼠 BBB 评分结果比较

在干细胞移植后第 1 天时,各组大鼠后肢均有轻微活动;至第 3 天时,各组大鼠均可见较大范围髋、膝关节活动,到第 7 天时各组大鼠 BBB 评分仍增长缓慢;2 W 后联合治疗组及细胞移植组进入快速恢复期,尤其是联合治疗组,此时其后肢 BBB 评分与其他各组间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$);从第 5 周开始,联合治疗组大鼠可见频繁负重爬行,其后肢运动功能恢复情况明显优于其他各组;细胞移植组功能恢复情况次之,康复训练组大鼠肢体功能恢复情况则明显优于模型组 ($P < 0.05$),具体情况详见图 3。



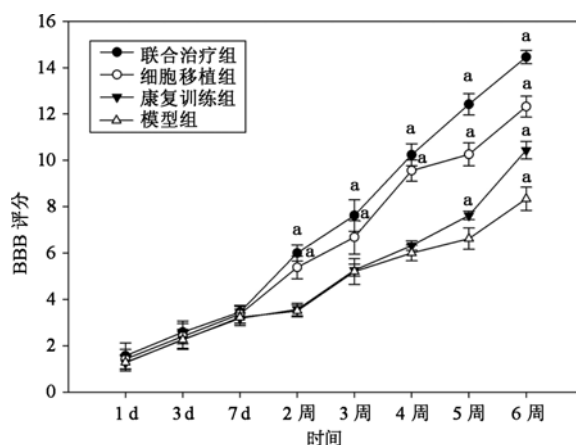
注:a 为 P1 代细胞,b 为 P3 代细胞

图 1 BMSCs 生长情况



注:a 为诱导的骨髓源性神经干细胞球;b 为 nestin 免疫荧光呈强阳性

图 2 骨髓源性神经干细胞形态及 nestin 免疫染色情况 ($\times 200$)

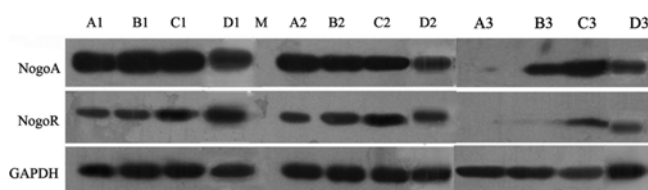


注:与前一时间点比较, $^a P < 0.05$

图 3 干细胞移植后不同时间点各组大鼠 BBB 评分结果比较

三、各组大鼠 Western-Blot 检测结果比较

各组大鼠 Nogo-A 及 NgR 蛋白印迹检测结果详见图 4,经软件分析后发现,在干细胞移植后第 1 天时,各组均呈现 Nogo-A、NgR 高表达,并且随着时间推移,



注:A 为联合治疗组,B 为细胞移植组,C 为康复训练组,D 为模型组;1,2,3 分别代表干细胞移植后 1,3,7 d 时

图 4 干细胞移植后不同时间点各组大鼠 Nogo-A 及 NgR 蛋白检测结果比较

各组均呈现下降趋势。在干细胞移植后第 1 天及第 3 天时,各组 Nogo-A 组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),而在干细胞移植后第 7 天后,联合治疗组与细胞移植组 Nogo-A 表达显著低于康复训练组及模型组 ($P < 0.05$),其中以联合治疗组下降幅度尤为显著。在细胞移植后第 1 天时,各组 NgR 组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),在干细胞移植后第 3 天时,发现联合治疗组 NgR 蛋白表达显著低于康复训练组及模型组 ($P < 0.05$);在干细胞移植后第 7 天时,各组 NgR 蛋白表达继续下降,并且以联合治疗组的下降幅度最为显著,具体数据详见表 1。

讨 论

目前有大量研究发现,康复训练对促进脊髓损伤大鼠神经功能恢复具有确切疗效,其作用机制包括:提高脊髓组织可塑性^[13];修剪一些未与神经元紧密连接的新生神经轴突^[9];促进大脑获取更多神经资源以加速功能恢复^[14];提高受损脊髓组织中一些神经营养因子表达,如脑源性生长因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长相关蛋白-43(growth associated protein-43, GAP-43)等^[8]。本实验也得到类似结果,如康复训练组大鼠经 5 周运动训练后,其肢体运动功能恢复情况明显优于模型组;进一步分析发现,本研究 4 组大鼠中以联合治疗组大鼠肢体功能恢复最显著,其后肢 BBB 评分从细胞移植后第 2 周起,均显著优于其他各组,细胞移植组肢体恢复情况次之,康复训练组肢体功能恢复则相对较慢,提示单纯神经干细胞移植或康复训练均能促进脊髓损伤大鼠神经功能恢复,如两者联用则能进一步增强移植干细胞对脊髓功能的影响,表明神经干细胞移植治疗与康复训练联用具有协同作用,能进一步促进脊髓损伤大鼠肢体功能恢复。

有学者于 2000 年克隆出 nogo 基因^[2],由于其启动子及剪切方式不同,nogo 基因主要编码三种蛋白质,包括 Nogo-A、Nogo-B 及 Nogo-C,其中 Nogo-A 在体内、体外均表现出强烈抑制神经轴突生长的作用^[2]。2001 年 Fournier 等^[15]运用碱性磷酸酶融合技术发现

了 NgR,该蛋白能与 Nogo-A 细胞外结构域 Nogo-66 结合,从而使 Nogo-A 对中枢神经发挥抑制作用。在发育成熟个体的中枢神经系统中,Nogo-A 表达量极低;当神经组织受损后,Nogo-A 及 NgR 表达水平均显著升高^[16-18],故通过观察 Nogo-A 及 NgR 表达水平对研究神经损伤性疾病转归具有重要意义。通过分析本研究各组大鼠 Western Blot 结果后发现,脊髓损伤后各组大鼠 Nogo-A、NgR 均呈现高表达特点,随着时间推移,各组表达量均呈现下降趋势,与既往研究结果基本一致^[19]。各组大鼠在干细胞移植后 3 个时间点其 Nogo-A 表达组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),如在干细胞移植后第 7 天时联合治疗组大鼠 Nogo-A 蛋白表达显著低于其他各组,细胞移植组也明显低于康复训练组及模型组;与此同时,各组大鼠后肢运动功能则进入快速恢复期,其中以联合治疗组及细胞移植组的改善幅度相对较显著,提示脊髓损伤大鼠 Nogo-A 下调与肢体运动功能恢复间具有密切联系。Maier 等^[20]研究发现,康复训练与抗 Nogo-A 抗体均能促进脊髓损伤大鼠后肢功能恢复,如通过抗 Nogo-A 抗体阻断 Nogo-A 作用后,能有效增加皮质脊髓束纤维及 5-HT 阳性纤维连接数量;而康复训练则可能通过反复刺激某一脊髓神经网络的传入纤维,使得该运动环路或运动神经元激活,从而促进脊髓损伤大鼠肢体功能恢复。结合本研究数据分析,干细胞移植联合康复训练能减少大鼠 Nogo-A 蛋白表达,这或许是干细胞移植促进脊髓损伤大鼠神经功能恢复的重要机制之一。另外本研究还发现,各组大鼠 NgR 蛋白表达在干细胞移植后第 1,3 天时组内差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),表明脊髓损伤后 NgR 蛋白下降速度较 Nogo-A 慢,但干细胞移植后第 3 天时联合治疗组 NgR 蛋白表达即显著低于康复训练组及模型组 ($P < 0.05$),而此时 Nogo-A 蛋白表达各组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对于上述 Nogo-A 与 NgR 蛋白表达的不一致性,推测 Nogo-A 除了与 NgR 结合发挥效应外,还可能通过其他途径发挥作用;至于联合治疗组与细胞移植组间或康复训练组与模型组间,其 NgR 蛋白表达在干细胞移植后各时间点似乎均有一致性,其原因尚需进一步探讨。

表 1 干细胞移植后不同时间点各组大鼠 Nogo-A 及 NgR 蛋白积分光密度值比较

组 别	只数	Nogo-A 积分光密度值			NgR 积分光密度值		
		术后 1 d 时	术后 3 d 时	术后 7 d 时	术后 1 d 时	术后 3 d 时	术后 7 d 时
联合治疗组	20	2.507 ± 0.189 ^{de}	2.097 ± 0.203 ^e	0.120 ± 0.198 ^{abcd}	0.897 ± 0.142 ^e	0.851 ± 0.039 ^{abc}	0.018 ± 0.003 ^{abd}
细胞移植组	20	2.512 ± 0.112 ^{de}	1.972 ± 0.243 ^e	0.533 ± 0.729 ^{abd}	0.927 ± 0.088 ^e	0.891 ± 0.074 ^e	0.022 ± 0.002 ^{abd}
康复训练组	20	2.456 ± 0.320 ^{de}	1.960 ± 0.423 ^e	1.042 ± 0.136 ^{cd}	1.028 ± 0.144 ^e	0.987 ± 0.099 ^e	0.159 ± 0.006 ^{cd}
模型组	20	2.461 ± 0.169 ^{de}	2.04 ± 0.146 ^e	1.044 ± 0.144 ^{cd}	1.031 ± 0.467 ^e	0.971 ± 0.822 ^e	0.157 ± 0.006 ^{cd}

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$;与康复训练组比较,^b $P < 0.05$;与细胞移植组比较,^c $P < 0.05$;与组内术后 3 d 时比较,^d $P < 0.05$;与组内术后 7 d 时比较,^e $P < 0.05$

综上所述,本研究结果表明,神经干细胞移植联合康复训练治疗脊髓损伤大鼠具有协同效应,能进一步抑制脊髓组织中 Nogo-A 及 NgR 蛋白表达,加速脊髓损伤大鼠肢体功能恢复。

参 考 文 献

- [1] Li M, Liu J, Song J. Nogo goes in the pure water: solution structure of Nogo-60 and design of the structured and buffer-soluble Nogo-54 for enhancing CNS regeneration. *Protein Sci*, 2006, 15: 1835-1841.
- [2] Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, et al. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *Nature*, 2000, 403: 434-439.
- [3] Rossignol S, Schwab M, Schwartz M, et al. Spinal cord injury: time to move?. *J Neurosci*, 2007, 27: 11782-11792.
- [4] Schwab ME. Functions of Nogo proteins and their receptors in the nervous system. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11: 799-811.
- [5] Maier IC, Ichiyama RM, Courtine G, et al. Differential effects of anti-Nogo-A antibody treatment and treadmill training in rats with incomplete spinal cord injury. *Brain*, 2009, 132: 1426-1440.
- [6] Fawcett JW, Curt A. Damage control in the nervous system: rehabilitation in a plastic environment. *Nat Med*, 2009, 15: 735-736.
- [7] Abematsu M, Tsujimura K, Yamano M, et al. Neurons derived from transplanted neural stem cells restore disrupted neuronal circuitry in a mouse model of spinal cord injury. *J Clin Invest*, 2010, 120: 3255-3266.
- [8] Girgis J, Merrett D, Kirkland S, et al. Reaching training in rats with spinal cord injury promotes plasticity and task specific recovery. *Brain*, 2007, 130: 2993-3003.
- [9] Fawcett JW. Recovery from spinal cord injury: regeneration, plasticity and rehabilitation. *Brain*, 2009, 132: 1417-1418.
- [10] Scheff SW, Rabchevsky AG, Fugaccia I, et al. Experimental modeling of spinal cord injury: characterization of a force-defined injury device. *J Neurotrauma*, 2003, 20: 179-193.
- [11] Multon S, Franzen R, Poirier A L, et al. The effect of treadmill training on motor recovery after a partial spinal cord compression-injury in the adult rat. *J Neurotrauma*, 2003, 20: 699-706.
- [12] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma*, 1995, 12: 1-21.
- [13] Ying Z, Roy RR, Zhong H, et al. BDNF-exercise interactions in the recovery of symmetrical stepping after a cervical hemisection in rats. *Neuroscience*, 2008, 155: 1070-1078.
- [14] Harvey LA, Lin CW, Glinsky JV, et al. The effectiveness of physical interventions for people with spinal cord injuries: a systematic review. *Spinal Cord*, 2009, 47: 184-195.
- [15] Fournier AE, Grandpre T, Strittmatter SM. Identification of a receptor mediating Nogo-66 inhibition of axonal regeneration. *Nature*, 2001, 409: 341-346.
- [16] Huber AB, Weinmann O, Brosamle C, et al. Patterns of Nogo mRNA and protein expression in the developing and adult rat and after CNS lesions. *J Neurosci*, 2002, 22: 3553-3567.
- [17] 段淑荣, 孙琳琳, 杨昆鹏, 等. 康复训练对脑梗死大鼠梗死灶周围 Nogo-A 表达的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2008, 30: 370-373.
- [18] 熊南翔, 赵洪洋, 张方成. 电刺激对海马表达 Nogo-A 蛋白的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28: 364-367.
- [19] Caltharp SA, Pira CU, Mishima N, et al. Nogo-A induction and localization during chick brain development indicate a role disparate from neurite outgrowth inhibition. *BMC Dev Biol*, 2007, 7: 32.
- [20] Maier IC, Ichiyama RM, Courtine G, et al. Differential effects of anti-Nogo-A antibody treatment and treadmill training in rats with incomplete spinal cord injury. *Brain*, 2009, 132: 1426-1440.

(修回日期: 2011-04-12)

(本文编辑: 易 浩)

· 消息 ·

第八届全国骨科及运动创伤康复学习班通知

由北京大学第三医院康复医学科、北京康复医学会骨科分会联合主办的第八届全国骨科及运动创伤康复学习班将于 2011 年 10 月 14 日至 10 月 19 日在北京举办, 本学习班具体授课内容包括上肢功能解剖、上肢骨折及其康复概论、上肢常见骨折手术治疗、肩肘腕关节 MRI 诊断、肩周炎鉴别诊断、肩关节损伤与疾病康复、肘关节及上臂伤病康复、腕关节及前臂伤病康复等。采取理论与实践相结合、临床与康复相结合、医师与治疗师相结合的授课方式, 学员经过系统学习后, 既能掌握相关骨科康复理论知识, 同时又能进行临床实际操作。

该学习班适合骨科、康复科医师及康复治疗师参加, 学员经考试合格后可获得国家级继续教育 I 类学分 10 分。本学习班报名截止日期为 2011 年 9 月 30 日, 为保证学习效果限额 80 位学员, 一旦满员即停止招生。报名联系方式: 100191 北京市海淀区花园北路 49 号, 北京大学第三医院康复医学科张娟或刘冬琴; 联系电话: 010-82266207 (下午), 010-82266699-8420; 传真: 010-82265861; E-mail: bysykf@163.com。

北京大学第三医院康复医学科
北京康复医学会骨科分会