

· 基础研究 ·

运动训练对脑梗死大鼠行为学及 NF200 表达变化的影响

杨 敏¹ 余 茜^{1,2} 何成松¹ 李 涛¹

摘要 目的:研究运动训练对脑梗死大鼠行为学的影响并从神经可塑性角度探讨其机制。方法:用线栓法制作大鼠大脑中动脉闭塞(MCAO)脑梗死模型,56 只 Wistar 大鼠随机分为假手术组、模型组和康复组。康复组于手术后 5 天开始进行滚筒、转棒、平衡木、网屏训练,每日 40min,每周 6 次,共 5 周,假手术组与模型组则维持原来生活状态。对大鼠进行神经功能、运动能力和学习记忆能力测评观察其行为学变化,免疫组化法观察缺血区神经丝蛋白 200(NF200)的表达变化。结果:康复组大鼠神经功能、运动能力、学习记忆能力优于模型组,神经功能在 3 周差异有显著性意义($P<0.05$),其转棒实验和平衡木实验在 3 周、5 周($P<0.01-0.05$)差异有显著性意义,网屏实验在 3 周、5 周差异有显著性意义($P<0.05$),学习记忆能力在 5 周有极显著性意义($P<0.01$)。康复组大鼠缺血区 NF200 蛋白质阳性表达较模型组增多,在 3 周时差异有显著性意义($P<0.05$),5 周时有极显著性意义($P<0.01$)。结论:运动训练促进脑梗死大鼠神经功能、运动能力、学习记忆能力的恢复,其机制可能与缺血区 NF200 蛋白质表达上调有关。

关键词 脑梗死;大鼠;运动训练;行为学;神经丝蛋白 200

中图分类号:R743,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2006)-11-0980-05

Effects of motor training on behavior and expression of NF200 in cerebral infarction rats/YANG Min, YU Qian, HE Chengsong, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2006, 21(11):980—984

Abstract **Objective:**To study the changes of behavior and expression of neurofilament-200 (NF200) in cerebral infarction rats after motor training. To discuss the mechanism of behavior rehabilitation and the plasticity of the central nervous systems (CNS). **Method:**An animal model was made by the middle cerebral artery occlusion(MCAO). Fifty-six 2-month old male Wistar rats were divided into 3 groups randomly: 8 rats in sham-operated group (sham), and 24 rats in rehabilitation group and model group respectively. Motor training(balancing, grasping, rotating and walking exercises) were applied in rehabilitation group from post operation 5d, 40min/d, 6 times per week, for 5 weeks while those in sham group and model group were kept in their original living state. Bederson neural function, balancing wood, rotating bar, and net screen were tested at the 1st, 3rd and 5th week after operation respectively. The expression of NF200 in ischemic area was observed immunohistochemically. **Result:**Bederson neural function in rehabilitation group exceeded that in model group, showing significant differences at the 3rd week ($P<0.05$). Motor ability in rehabilitation group was better than that in model group. Compared with model group, the function of rotating bar and balancing wood in rehabilitation group was significantly different at the 3rd week ($P<0.01$) and the 5th week ($P<0.05$); net screen function was significantly different at the 3rd and 5th week ($P<0.05$). Both learning and memory abilities were improved obviously in rats after motor training ($P<0.01$). **Conclusion:**Motor training can promote the recovery of neural function, ability of motor, learning and memory in cerebral infarction rats, which may be related to NF200 expression upregulation in brain ischemic area.

Author's address Dept. of Rehabilitation Medicine, Luzhou Medical College, Sichuan Province, 646000

Key words cerebral infarction; rats; motor training; behavior; neurofilament200

脑梗死是神经系统的常见病和多发病,患者常有相应的运动、感知觉、学习记忆等行为能力障碍,给社会和家庭带来沉重负担,这就需要采用康复治疗技术提高患者的生存质量和改善其功能障碍。运动是中枢神经系统最有效的刺激形式,所有的运动都可向中枢神经提供感觉、运动和反射性传入。运动对大脑的功能重组和代偿起着重要作用。Stroemer 等^[1]证实神经元轴突的发芽和突触形成与动物的行

为学恢复密切相关。神经丝蛋白(neurofilament, NF)是神经元的结构蛋白,是神经元所特有的细胞骨架,对维持神经元的形态、结构及生理功能都具有重要意义,它代表着神经元的功能和联系。根据其分子量

1 四川省泸州医学院附属医院康复医学科, 646000

2 通讯作者:余茜(四川省泸州医学院附属医院康复医学科)

作者简介:杨敏,女,硕士,主治医师

收稿日期:2005-11-17

的大小不同分为 NF60、NF160 和 NF200 三种亚单位, NF200 是 3 种 NF 蛋白的重要成分, 主要存在于神经元轴突的远侧部分。因此, 可以用磷酸化 NF200 蛋白质作为神经元轴突的标记物, 了解运动训练对神经元轴突的可塑性影响, 初步探讨运动改善脑梗死大鼠行为学影响的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

健康雄性 Wistar 大鼠 56 只, 体重 280 ± 50 g, 周龄 8 周, 由泸州医学院实验动物科提供。分为假手术组、模型组(脑梗死自由活动组)、康复组(脑梗死运动训练组), 其中模型组和康复组各分手术后 1 周、3 周、5 周 3 个时点, 每组各 8 只大鼠。

1.2 局灶性脑缺血模型

按照小泉线栓法制成右侧大脑中动脉缺血梗死模型^[2]。用 1% 的戊巴比妥钠按照 30—40mg/kg 对大鼠进行腹腔麻醉, 固定于手术台上, 颈部右旁中切开, 分离右颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉。在翼腭动脉起始部置一血管夹, 结扎切断颈外动脉, 在颈外动脉的起始部剪一直径 0.2mm 的小口, 将预先用紫药水煮过且染成紫色的强力尼龙钓鱼线(直径 0.22mm, 长 20mm), 离头端 4mm 处均匀地涂上一层聚氨酯轻漆, 使其头端形成一光滑的锥形, 头端直径约 0.25mm。线栓从颈外动脉残端插入, 经颈动脉分叉后沿颈内动脉入颅, 至大脑前动脉, 稍感阻力时停止, 插入深度从分叉部计约 17—19mm, 然后用手术线结扎颈总动脉分叉处, 最后缝合皮肤, 手术完毕后放回鼠笼正常喂食和饮水, 术后注意对动物进行保温。假手术组只是在动脉内不插线, 其余步骤与模型组和康复组完全一致。模型成功标志是动物苏醒后表现为提尾时左侧前肢内收屈曲; 同侧 Hornor 征; 爬行时向左划圈; 站立时左侧倾倒。凡具有上述四项体征者列入研究对象。

1.3 运动训练

康复组于术后休息 4d, 从第 5d 起开始采用自制仪器进行运动训练: ①滚筒网状式训练仪: 为一长 100cm, 直径 60cm 的圆形网状仪器, 底座有一固定架, 一端有一手摇柄, 将大鼠放于其中让其被动跑笼, 训练大鼠抓握、旋转及行走能力。②平衡训练: 将大鼠放于距地面 5cm 高, 长 150cm、宽 2cm 的方木棒上, 用食物诱导其行走, 训练平衡能力。③网屏训练: 将大鼠放于网眼 1cm×1cm, 网宽 50cm×40cm 的网屏上, 网屏距地面高度 80cm, 下铺 12cm 厚的海绵。网屏由水平逐步垂直并保持 5s, 观察大鼠是否

从网屏上掉下来或用前爪抓住网屏。大鼠在网屏上的时间越长反映肌力越好, 训练大鼠的抓握能力及肌力。④转棒训练: 为一长 150cm, 直径 4.5cm 的空心铝棒一根, 其中点固定在 3r/min 的转动器上, 分别向左右交替转动, 以训练其动态平衡。以上训练每天共计 40min, 每周 6d。

1.4 神经功能、运动功能及学习记忆能力的评定

假手术组于术后 2h 进行神经功能评分, 术后 1 周进行运动能力评分。模型组和康复组于手术后各时点进行神经功能评定和运动能力评分, 在手术后 5 周采用 Y-迷宫进行学习记忆行为学测试。神经功能评分根据 Bederson 等^[3]制订的评定方法进行。平衡木测评, 转棒测评及网屏实验测评按照各自的评分标准进行^[4]。

Y-型迷宫测试^[5]: Y-型迷宫为一三等臂式迷宫, 每臂顶端设有一信号灯, 以此提示“危险区”。信号灯亮 6s, 此臂即为危险区, 通以 36V 交流电, 刺激大鼠在通电后从所在的亮臂跑到暗臂。训练中始终有一臂为安全区, 安全区以无规则的次序变换。实验在安静、光线较暗的环境中进行。实验前, 将大鼠放入迷宫, 使其适应 5min, 然后开始实验。大鼠在通电后从所在亮臂跑到另一亮臂记为错误, 跑到暗臂记为正确。每天训练 30min, 连续刺激 10 次后大鼠休息 2min, 记录大鼠学会(连续 10 次训练中有 9 次正确即认为“学会”)所需的训练次数, 训练次数越少的表明大鼠学习能力越强, 以此作为判断大鼠学习分辨能力的指标。

1.5 取材及免疫组化

假手术组 8 只动物在手术后 1 周评定完后取材, 模型组和康复组在手术后各时点评分进行完后分别取材。以 1% 的戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后, 固定于操作台上, 迅速开胸, 经左心室插管至主动脉快速灌注肝素生理盐水 100ml, 再以 4% 多聚甲醛行心脏灌注(持续 15min), 取脑组织置于 4% 多聚甲醛溶液中固定过夜, 移入梯度酒精固定, 取右侧大脑组织行常规石蜡包埋。

用石蜡切片机行连续冠状切片(片厚 4—6 μ m)。烘干。切片经常规脱蜡至水。3% 双氧水, 室温 5—10min 灭活内源性酶, 蒸馏水冲洗 3 次; 热修复抗原: 滴加复合消化液 1 滴在切片上, 将切片放入染缸, 置于 PBS 液中, 微波炉加热沸腾, 冷却后重复 1 次, 冷却后 PBS 液冲洗 3 次; 抗原修复液 1 滴滴加在切片上, 室温 8min, PBS 液洗涤 3 次; 滴加适量一抗小鼠 BM0100(1:200), 37℃ 水浴箱孵育 1h; PBS 洗涤, 2min×3 次; 滴加二抗小鼠 SA1021(1:200), 37℃

水浴箱孵育 20min; PBS 洗涤, 2min×3 次; 滴加试剂 SABC, 37℃ 水浴箱孵育 20min; PBS 洗涤, 5min×4 次; DAB 显色: 取蒸馏水 1ml, 滴加试剂盒中 A、B、C 液各 1 滴, 混匀后滴加到切片; 室温显色, 显微镜下控制显色时间, 约 12—15min, 蒸馏水终止显色; 每组随机选 1 张进行苏木素复染, 脱水、透明、封片, 显微镜观察, 数码相机照相。采用 IS-4400 图像分析系统对各组免疫组化实验结果进行定位、定性、定量统计: 用 MLAS-1000 图像分析仪, 在 400 倍下进行图像分析, 每组 5 张切片, 每张切片 5 个视野, 由计算机处理系统测定各组 NF200 阳性纤维的光密度 (optical density, OD), 所有 OD 值测量都是在相同的光学、光源条件下完成。

1.6 统计学分析

应用 SPSS11.5 对数据进行统计学分析。 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。对大鼠神经功能、运动能力、学习记忆能力测评结果采用 t 检验进行两两比较。对免疫组化阳性纤维图像分析仪结果进行单因素方差分析和 t 检验, 并用 SNK- q 检验进行组间比较。

2 结果

2.1 行为学测试结果

假手术组共 8 只大鼠, 在手术前 1 天进行神经功能和运动能力测评, 其神经功能、转棒行走训练、平衡木步行训练、网屏训练评分均为 0 分, 其手术后 2h 神经功能评分也为 0 分, 即假手术组术后无神经缺失症状。假手术组于手术后 1 周进行运动能力评分, 其转棒行走、平衡木行走、网屏训练三项评分均为 0 分。表明只进行手术过程而不穿线不会造成大鼠神经和运动功能缺失。

神经功能评分和运动能力评分, 康复组优于模型组, 神经功能在手术后 3 周两组比较差异有显著性意义 ($P<0.05$); 转棒行走训练和平衡木步行训练, 术后 3 周模型组与康复组比较有高度显著性意义 ($P<0.01$), 术后 5 周比较差异有显著性意义 ($P<0.05$); 网屏实验, 在手术后 3 周和 5 周比较差异有显著性意义 ($P<0.05$), 见表 1。两组大鼠在手术后 5 周进行学习记忆能力测评, 结果显示康复组 Y-型迷宫学习分辨能力明显优于模型组, 其达到掌握标准所需次数明显少于模型组, 两组比较有高度显著性意义 ($P<0.01$), 见表 2。

2.2 NF200 染色结果及阳性产物颗粒图像分析仪统计结果

2.2.1 免疫组化染色结果: 在光学显微镜下, NF200 免疫组化染色显示: 假手术组大鼠大脑皮质 NF200

阳性表达主要为一些不同走向的神经纤维, 少见有神经细胞。阳性纤维着色深褐色, 排列规则, 纵横交错, 分布密集, 粗细均匀, 纹理清晰, 呈条索状走向。模型组和康复组在手术后 1 周均可见梗死灶中央的 NF200 阳性纤维显著减少, 排列紊乱, 分布稀疏, 粗细不均匀, 着色浅淡, 纤维变短, 多处出现串珠样改变, 条索状走向中断, 两组在梗死灶边缘区可见散在的 NF200 阳性神经元。在手术后 3 周, 模型组梗死灶中央区 NF200 阳性纤维开始增多, 排列紊乱, 康复组阳性纤维数量明显增多, 纤维明显增粗并扭曲, 染色加深, 呈辐射状, 由梗死灶周边向梗死灶中央延伸。在手术后 5 周, 模型组阳性纤维较前稍有增多, 仍较紊乱, 康复组 NF200 阳性纤维排列整齐, 染色均匀, 分布密集, 纹理清晰 (图 1—3, 见后置彩色插图 1)。

2.2.2 NF200 阳性产物图像分析仪统计结果: 采用图像分析仪, 对每张切片随机取上下左右中 5 个视野, 测定 NF200 阳性产物信号的面积 (即占当时视野面积的百分比), 测定其阳性产物平均 OD 值, 并减去背景光密度值, 得到校正光密度值。统计结果显示: 模型组和康复组手术后 1 周 NF200 阳性纤维光密度值与假手术组比较有极显著性意义 ($P<0.01$), 在手术后 1 周模型组和康复组比较差异无显著性意义 ($P>0.05$), 在手术后 3 周模型组和康复组比较差异有显著性意义 ($P<0.05$), 术后 5 周比较有极显著性意义 ($P<0.01$), 见表 3。

表 1 模型组和康复组运动及神经功能评分 (分, $\bar{x}\pm s$)

项目	组别	手术后 1 周	手术后 3 周	手术后 5 周
神经功能	模型组	2.13±0.64	1.38±0.52	0.50±0.53
	康复组	1.88±0.64	0.63±0.52 ^①	0.25±0.46
转棒行走测评	模型组	2.38±0.52	1.50±0.53	0.88±0.64
	康复组	2.00±0.53	0.63±0.52 ^②	0.25±0.46 ^①
平衡木行走测评	模型组	3.50±0.53	2.88±0.64	2.00±0.53
	康复组	3.00±0.76	1.88±0.64 ^②	1.38±0.52 ^①
网屏实验	模型组	1.88±0.64	1.25±0.46	0.63±0.52
	康复组	1.63±0.52	0.63±0.52 ^①	0.13±0.35 ^①

两组比较: ① $P<0.05$; ② $P<0.01$

表 2 模型组和康复组学习记忆能力评分 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	Y-迷宫学习分辨能力
模型组	8	103.38±12.35
康复组	8	70.88±9.40

表 3 各组 NF200 阳性纤维表达 OD 值比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=40$, %)

组别	手术后 1 周	手术后 3 周	手术后 5 周
假手术组	27.20±2.95	无	无
模型组	12.35±2.76 ^①	13.43±2.95	16.13±3.24
康复组	13.13±3.10 ^①	15.25±3.29 ^②	21.10±4.02 ^③

①与假手术组比较 $P<0.01$, 与模型组比较: ② $P<0.05$, ③ $P<0.01$

3 讨论

实验中对脑梗死大鼠行为学评估分神经功能、

运动能力和学习记忆三个方面。神经功能评估可以反映缺血性损伤的程度, 而且与大脑皮质缺血性坏死神经元的数目密切相关^[6]。本结果表明运动训练能明显改善脑梗死大鼠的神经功能、运动功能、学习记忆能力。发现运动训练能促进中枢在结构和功能上的可塑性变化。运动使脑梗死大鼠早期(1—2 周)在梗死灶周围可见胶质细胞增生及周边散在的小血管芽向坏死区生长并形成胶质瘢痕, 后期(3—4 周)边缘有明显的血管和成纤维细胞增生, 在梗死灶内有肉芽和血管支架形成。同时促使梗死区周边大量的细胞增殖, 侧支循环改善, 并激活梗死灶周围和对侧相应皮质神经元功能, 从而增加大脑的血液循环, 减少梗死面积, 改善了脑缺血, 促进脑组织再生、修复^[7]。本实验中康复组脑梗死大鼠在第 3 周出现了神经功能和运动的明显改变, 而在 5 周时主要表现为运动功能的改变。研究发现脑损伤数周或数月后, 康复训练使一些运动能力逐渐恢复, 主要是使传入神经不断刺激, 引起大脑产生功能重组^[8]。有学者指出脑梗死致运动皮质损伤后, 康复训练能使邻近的非损伤区发生功能重组, 非损伤区在运动功能的恢复上发挥重要作用^[9]。康复训练也可促进大脑损伤区形成功能环路的重建, 从而改善运动功能^[10]。有关运动训练促进脑学习记忆神经功能恢复的机制尚未清楚。其机制可能是通过多种途径的复合机制而发挥作用的。余茜等^[11]研究发现运动训练可明显改善运动神经功能和学习记忆能力, 使健侧海马突触界面曲率和突触后致密物厚度增大以及穿孔性突触的百分率增多, 突触穿孔后致密物变为节段, 出现多个活性区, 使得不同受体簇的不同活性区传递功能大大加强, 进一步加强了突触传递功能, 使其习得性长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 形成速度明显快于模型组。并指出运动康复促进脑梗死大鼠学习记忆能力的恢复可能是通过影响脑梗死鼠健侧海马 CA3 区 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体通道开放电导水平、开放时间和开放概率来实现的。康复训练后健侧海马突触体游离钙离子浓度变化可影响信息处理过程, 最终表现在学习记忆能力行为上, 表明运动训练改善脑缺血大鼠学习记忆与海马神经元 SCF(Ca) 密切相关。Tischmeyer 等^[12]报道大鼠在完成 Y-型迷宫视觉辨别任务后, 其海马 c-fos mRNA 升高。在清醒大鼠海马齿状回诱导 LTP 可导致 c-fos 基因表达增高。

NF 是神经元特有的结构蛋白, 它特异性的分布于神经元的胞体及突起内, 在胞体内多交叉成网。NF 形成细胞骨架并起维持作用, 此外在轴浆运输

中, 对微管起协调作用。它代表了神经元的功能和联系。研究也发现神经丝与多聚核糖体关系密切, 参与蛋白质翻译过程。在病理情况下 (如损伤和缺血), 神经丝发生降解^[13], 因此其表达水平能很好地反映神经元的病理变化。Bidmon 等^[14] 研究发现磷酸化 NF200 阳性纤维主要为神经元轴突, 指出在脑缺血早期, 脑梗死灶中央的阳性纤维明显减少, 提示神经元轴突 NF200 蛋白质发生降解。NF200 蛋白质水平变化与神经元的敏感性呈正相关, 其降解被认为是钙敏感蛋白质作用的结果。研究发现 NF200 与钙敏感蛋白质是缺血导致迟发性神经死亡连锁反应中的重要环节。此外 NF200 与突触的超微结构相关, 其变化也会影响到突触传递可塑性变化。

本实验中采用磷酸化 NF200 蛋白质作为神经元轴突的标记物, 观察运动训练对脑缺血大鼠神经功能、运动能力、学习记忆能力和 NF200 蛋白质表达变化的影响, 探讨运动训练对中枢的形态和功能的可塑性影响。实验中发现在手术后 1 周, 模型组和康复组的 NF200 阳性纤维较假手术组明显减少, 比较差异有显著性意义 ($P < 0.01$), 康复组和模型组相应的行为学测试 (神经功能和运动能力) 也较假手术组明显减退, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。提示脑梗死大鼠出现神经功能和运动能力的减低可能与 NF200 在脑缺血的情况下发生降解有关。在手术后 3 周康复组 NF200 阳性纤维数量明显增多, 纤维明显增粗并扭曲, 染色加深, 呈辐射状, 由梗死灶周边向梗死灶中央延伸。康复组 NF200 阳性纤维表达 (OD 值) 较模型组明显增加, 其差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 相应的行为学检测提示康复组神经功能和运动能力明显优于模型组。在手术后 5 周, 模型组阳性纤维较前稍有增多, 仍较紊乱, 康复组 NF200 阳性纤维排列整齐, 染色均匀, 分布密集, 纹理清晰, 康复组 NF200 阳性表达 OD 值与模型组比较差异有极显著性意义 ($P < 0.01$), 其运动能力和学习记忆能力明显优于模型组。在手术后 3 周和 5 周康复组 NF200 蛋白质表达增加提示运动训练促进神经元轴突发芽和再生并有突触形成。目前已证实神经元轴突的发芽和突触形成与动物的行为学恢复密切相关。本实验中 NF200 蛋白质表达增加的同时有脑梗死大鼠行为学的改善 (包括了神经功能、运动能力和学习记忆能力的改善)。以上结果表明运动训练能明显改善脑缺血大鼠神经功能、运动能力和学习记忆能力, 可能与运动训练促进神经元轴突的再生和发芽机制有关。同时由于运动训练能增加神经元轴突发生出芽和形成新的突触联系, 增加突触曲率及

PSD 含量, 导致突触结构的可塑性变化, 形成新的神经回路, 促进神经元信息网络联络网的重建, 从而促进脑梗死大鼠运动和学习记忆能力康复。

参考文献

- [1] Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats[J]. *Stroke*, 1995, 26(11): 2135—2144.
- [2] 屈秋民, 曹振玲, 杨剑波. 线栓法大鼠大脑中动脉闭塞局灶性脑缺血模型 Longa 法和小鼠法的比较 [J]. *中华神经科杂志*, 2000, 33(5): 289.
- [3] Bederson JB, Pitts LH, Tiles M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination[J]. *Stroke*, 1986, 17: 472—476.
- [4] 徐莉, 李玲, 陈景藻, 等. 康复训练对大鼠脑梗死神经功能恢复的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2000, 22(2): 86—88.
- [5] 赵崇侃, 程光, 陈启盛. 一种智能化的 Y 迷宫[J]. *中国应用生理学杂志*, 1997, 13: 363—365.
- [6] Garcia JH, Wagner S, Liu KF, et al. Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Stroke*, 1995, 26(4): 627—632.
- [7] 李玲, 徐莉, 饶志仁, 等. 康复训练对脑梗死血管构筑的改变[J]. *现代康复*, 2000, 4(6): 842—843.
- [8] Johansson BB, Ohlsson AL. Environment, social interaction, and physical activity as determinants of functional outcome after cerebral infarction in the rat[J]. *Exp Neurol*, 1996, 139(2): 322—327.
- [9] 高谦. 康复训练促进缺血性脑梗死后运动恢复的神经基础研究新进展[J]. *现代康复*, 1998, 2: 544—545.
- [10] Benecke R, Meyer BU, Freund HJ. Reorganization of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation[J]. *Exp Brain Res*, 1991, 83: 419—426.
- [11] 余茜, 李晓红, 何成松, 等. 康复训练对脑梗死大鼠学习记忆能力与健侧海马突触体胞浆游离 Ca 浓度的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2004, 26(4): 209—211.
- [12] Tischmeyer W, Grimm R. Activation of immediate early genes and memory formation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 1999, 55(4): 564—574.
- [13] Ogata N, Yonekawa Y, Taki W, et al. Degradation of neurofilament protein in cerebral ischemia [J]. *J Neurosurg*, 1989, 70(1): 103—107.
- [14] Bidmon HJ, Jancsik V, Schleicher A, et al. Structural alterations and changes in cytoskeletal proteins and proteoglycans after focal cortical ischemia [J]. *Neuroscience*, 1998, 82(2): 397—420.

(上接 972 页)

节活动范围的影响, 使得关节腔内炎性积液得以较快吸收消散, 并可将其沉积于关节液中的氧自由基和脂质过氧化反应产物一并清除, 使其在关节局部的含量减低, 从而加快关节软骨的新陈代谢, 间接地提高了关节局部的抗氧化能力, 这与后面将要提到的内容也是一致的。

3.3 SOD、MDA 对 OA 的影响

SOD 是机体内清除氧自由基的重要酶, MDA 则是脂质过氧化反应的主要产物, 两者的含量变化能够反映体内的脂质过氧化反应的状况。在正常生理情况下, 由于机体具有强大的自由基防御系统, 可将机体代谢所产生的自由基及时清除。但在病理情况下, 自由基的生成增加, 清除率下降而导致自由基堆积, 自由基作用于多不饱和脂肪酸防御系统而诱发脂质过氧化反应, 脂质过氧化物增加, 通过多种途径对局部组织产生破坏^[7]。

3.4 物理因子对 SOD、MDA 含量的影响

物理疗法既可改善局部的血液循环, 促进炎症渗液的吸收、消散, 缓解肌肉的痉挛, 降低骨内高压, 提高氧分压, 又可加快关节软骨的新陈代谢。因此, 应用物理因子治疗骨关节炎是一种方便有效的治疗途径。从实验结果分析, 经过物理因子的治疗, 对于 OA 局部的抗氧化能力的提高, 以及在抑制脂质过氧化反应方面都有较好的疗效。由此说明, 红外线、磁场联合作用于关节局部, 可起到有效清除蓄积于

患处的氧自由基和脂质过氧化物等可对局部组织产生破坏作用的物质, 从而延缓局部脂质过氧化反应的进程, 保护关节软骨的退变, 并且有利于 OA 关节局部损伤的修复。

通过制作动物模型, 并施加以红外线、磁场的治疗, 我们对 OA 的发病机理及物理因子在缓解症状、改善病变组织抗氧化能力方面的作用有了更深层次的认识。今后有必要进一步观察各种物理因子对 OA 患者全身和局部病灶的治疗疗效, 从而为物理因子在临床的合理应用提供更多依据。

参考文献

- [1] 陈崇伟, 卫小春, 杨自权, 等. 伸膝制动骨关节炎动物模型软骨内胶原变化的观察[J]. *中华风湿病学杂志*, 2003, 7(6): 332—337.
- [2] Videman T. Experimental osteoarthritis in the rabbit: comparison of different periods of repeated immobilization [J]. *Acta Orthop Scand*, 1982, 53(3): 339.
- [3] Evens EB, Eggers GWN, Butler GK, et al. Experimental immobilization and remobilization of rat knee joints [J]. *J Bone Joint Surg*, 1960, 42(A): 737.
- [4] Okazaki R, Sakai A, Ootsuyama A, et al. Apoptosis and p53 expression in chondrocytes relate to degeneration in articular cartilage of immobilized knee joints[J]. *Rheumatol*, 2003, 30(3): 559—566.
- [5] Michael GE. Biochemical confirmation of an experimental osteoarthritis model [J]. *J Bone and Joint Surg*, 1975, 57(a): 392.
- [6] 纪斌平, 卫小春, 包尚恕, 等. 制动影响关节软骨愈合的实验研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 1998, 6: 438—439.
- [7] Greenwald RA. Inhibition of collagen by action of the superoxide radical[J]. *Arthritis Rheum*, 1986, 29: 379.