

- level walking: a meta-analysis[J]. Chinese Medical Journal, 2010,123(21):3137—3142.
- [23] Orishimo KF, Kremenich IJ, Mullaney MJ, et al. Adaptations in single-leg hop biomechanics following anterior cruciate ligament reconstruction[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2010,18:1587—1593.
- [24] Hall M, Stevermer CA, Gillette JC. Gait analysis post anterior cruciate ligament reconstruction: Knee osteoarthritis perspective[J]. Gait & Posture, 2012,36(1):56—60.
- [25] Roewer BD, Di Stasi SL, Snyder-Mackler L. Quadriceps strength and weight acceptance strategies continue to improve two years after anterior cruciate ligament reconstruction [J]. Journal of Biomechanics, 2011,44:1948—1953.
- [26] 陈勇, 陈晶. 核心稳定性训练的研究综述[J]. 宜春学院学报, 2008, 30(4): 109—124.
- [27] Hewett TE, Myer GD, Ford KR. Reducing knee and anterior cruciate ligament injuries among female athletes: a systematic review of neuromuscular training interventions[J]. J Knee Surg, 2005,18:82—88.
- [28] Filipa A, Byrnes R, Paterno MV, et al. Neuromuscular training improves performance on the star excursion balance test in young female athletes[J]. Journal of orthopaedic & sports physical therapy 2010,40(9):551—558.
- [29] Fitzgerald GK, Axe MJ, Snyder-Mackler L. The efficacy of perturbation training in nonoperative anterior cruciate ligament rehabilitation programs for physical active individuals[J]. Physical Therapy, 2000,80(2): 128—140.
- [30] Chmielewski TL, Rudolph KS, Snyder-Mackler L. Development of dynamic knee stability after acute ACL injury[J]. Journal of Electromyography and Kinesiology, 2002,12(4): 267—274.
- [31] Di Stasi SL, Snyder-Mackler L. The effects of neuromuscular training on the gait patterns of ACL-deficient men and women[J]. Clinical Biomechanics, 2012,27(4): 360—365.
- [32] Hartigan E, Axe MJ, Snyder-Mackler L. Perturbation training prior to ACL reconstruction improves gait asymmetries in non-copers[J]. Orthop Res, 2009,27(6):724—729.

· 综述 ·

脑源性神经营养因子与缺血性脑卒中康复*

丁兆生¹ 周 芳¹

缺血性脑卒中是在全球成人中患病率、死亡率、致残率都很高的疾病,因而其康复治疗十分重要,中国传统医学与现代康复治疗手段的结合已成为缺血性脑卒中康复治疗的重要发展方向^[1]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是继神经生长因子(nerve growth factor, NGF)后第二个被发现的神经营养因子(neurotrophic factors, NTFs)家族成员,能支持多种神经元生存、发育、分化及修复。研究表明, BDNF在体内能营养某些对NGF无反应的感觉神经元,对胆碱能神经元、多巴胺能神经元、运动神经元等多种神经亚群具有重要的生物学功能,对脑卒中、脊髓损伤、神经系统退行性疾病及其他神经系统疾患所致的神经损伤具有潜在治疗作用^[2]。本文就BDNF与缺血性脑卒中康

复相互关系的研究作一综述。

1 缺血性脑卒中后BDNF及其受体的表达与作用

1.1 缺血性脑卒中后BDNF及其受体的表达

BDNF是Barde等于1982年从猪脑分离出来的一种碱性蛋白质,主要由脑组织合成,主要分布在中枢神经系统内,岛叶、颞叶、海马等部位含量丰富,是脑内不同部位最广泛分布的神经营养因子。BDNF也存在于周围组织,损伤后神经断端远侧部有较多BDNF,提示雪旺氏细胞等支持细胞是应激时周围神经组织BDNF增多的主要来源。BDNF的主要功能受体是原癌基因Trk编码的酪氨酸蛋白激酶受体TrkB,动物实验已证实BDNF及其受体TrkB mRNA在脑缺血缺氧后表

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.01.025

*基金项目:无锡市科技发展计划项目(CSZ00N1123)

1 江苏省荣军医院,无锡市惠河路196号,214035

作者简介:丁兆生,男,主任医师;收稿日期:2012-02-20

达显著增加。缺血性脑损伤后,脑细胞缺血缺氧,细胞通透性发生改变,兴奋性氨基酸和 Ca^{2+} 内流增加,引起细胞应答反应,启动内源性脑源性神经营养因子及其受体的表达^[3]。Ferrer等^[4]发现脑缺血后12h梗死灶边界内侧BDNF免疫反应暂时性升高;缺血24—48h梗死灶周边的星形细胞TrkB表达升高。李英平等^[5]发现脑缺血后BDNF的表达在7d时开始升高,14d时明显增多,21d时达到高峰,以后逐渐降低。所有这些研究都说明脑缺血后BDNF表达时段性增高,BDNF参与了脑缺血损伤的保护过程,但其具体的作用过程与机制还有待研究。

1.2 BDNF在缺血性脑卒中发生后的作用

近来大量实验研究表明,BDNF在脑缺血过程中具有保护神经元、抵抗损伤及促进损伤神经元修复的作用。脑缺血损伤后,缺血中心的神经元首先形成梗死灶,周围形成“缺血半暗带”,BDNF能保护缺血半影区神经元,并能抑制迟发性神经元死亡。这种作用是通过BDNF和Trkb mRNA表达增加来实现的,BDNF和Trkb mRNA的表达,虽然呈时段性分布,但它对缺血性神经元的保护作用是肯定的。另外Kiprianova等^[6]还发现脑缺血后立即在侧脑室灌注BDNF,能防止鼠海马CA1区神经元死亡,还观察到BDNF抑制星形胶质细胞和巨噬细胞渗透。Han等^[7]发现,在脑缺血模型侧脑室连续注射BDNF后,脑梗死总体积可以减少33%,皮质梗死体积可以减少37%。说明脑缺血时,BDNF与其受体结合,产生相应效应分子,对缺血区神经元起保护作用。Luo等^[8]对小鼠模型缺血发生前植入产生BDNF的原纤维细胞,结果发现可以保护海马CA1区神经元免于死亡,这一点是和TrkB免疫反应活性增高密切相关的,因为BDNF可以上调TrkB的表达。Huang等^[9]研究发现,BDNF可以降低缺血性脑卒中局部脑缺血的程度,促进脑梗死后的神经功能恢复,改善脑卒中后的功能缺损。关于BDNF对脑缺血性卒中的保护机制,上述研究结果显示可能的机制为:①通过给损伤神经元提供营养,保护神经元抵御损伤;②诱导钙结合蛋白的表达,稳定细胞内 Ca^{2+} 浓度;③增强抗氧化酶的活性,减轻自由基的损伤。当然,BDNF对脑缺血性卒中的作用涉及多种分子,其机制复杂多变,尚待进一步研究。

2 缺血性脑卒中康复治疗时BDNF的表达

BDNF是一种作用广泛且具多效能的神经营养因子,从多个机制方面对缺血性脑损伤产生对抗作用,促进神经元功能的修复,因此应用BDNF治疗缺血性脑卒中中具有广泛的应用前景。但在实际应用中,外源性BDNF不能通过血脑屏障,从而限制了静脉给药途径,而侧脑室给药又会造成脑实质的损伤,并且目前已知脑缺血后内源性BDNF的表达水平偏低,持续时间亦较短,单纯内源性BDNF的上调不足以防止神

经细胞死亡。因此,康复训练、针刺等各种外界刺激上调BDNF表达对卒中后神经功能恢复具有极其重要的意义^[10]。部分研究表明,对缺血性脑卒中的一些干预措施能明显增加内源性BDNF的表达,加快卒中后神经功能的恢复,而关于如何激活内源性BDNF表达增加,促进受损神经元功能恢复,这方面报道不多,确切的机制也不清楚。

2.1 中国传统医学治疗脑卒中中BDNF的表达

2.1.1 针刺治疗缺血性脑卒中中对BDNF的影响:针刺与康复训练结合治疗缺血性脑卒中已经成为脑卒中康复治疗的一个重要手段。缺血性脑卒中患者的血液多具有浓稠性、黏滞性、聚集性,且血流速度缓慢,处于低灌注状态,不利于代偿和侧支循环的建立。研究显示,针刺不仅可改变血液的高粘状态,降低血小板和红血球的聚集力和黏滞性并促进血管的修复和再生,还可上调具有神经保护作用的众多神经营养因子的表达,针刺治疗后缺血性脑损伤区局部微环境中大量神经营养因子的表达发生改变,各种神经营养因子之间通过相互调节与协调作用,促进损伤神经元的修复,从而促进受损脑组织的修复^[10-13]。针刺还能够提高缺血性脑卒中后神经功能的评分,明显改善脑卒中后的肌力、肌张力,改善日常生活自理能力^[14-16]。国内有研究报道针刺联合运动疗法能有效地促进卒中大鼠大脑皮质BDNF的表达,从而可能促进脑卒中的神经功能恢复^[17]。然而针刺治疗运用于缺血性脑卒中的临床康复,患者BDNF表达有何变化及其具体机制如何,尚待进一步探讨。

2.1.2 中药治疗缺血性脑卒中中对BDNF的影响:国内对中药治疗脑卒中的研究比较多,中药已较多地运用于脑卒中的临床康复,然而临床上中药对缺血性卒中的效应还没有被完整地评估,它的神经保护机制并没有弄清楚。Zhang等^[18]报道运用黄酮类化合物葛根素和丹参酮II A治疗缺血性脑卒中,2周后神经功能缺陷量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分降低,BDNF水平提高,结果显示葛根素和丹参酮可以抑制缺血性脑卒中后的血清白细胞介素-6(IL-6)升高,抑制脑缺血再灌注后乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)的上调,提高BDNF的表达,保护缺血后的神经元。Chan等^[19]运用银杏黄酮EGB治疗脑卒中观察银杏黄酮EGB761在缺血性脑卒中大鼠模型中的效应,结果表明银杏黄酮EGB增加蛋白激酶B(AKT)磷酸化、cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)和大脑BDNF的表达,EGB761通过活化AKT-CREB和大脑BDNF途径,发挥对缺血性卒中的治疗作用。这些研究说明BDNF可能在中药治疗缺血性脑卒中中起重要作用。

2.2 锂盐治疗缺血性脑卒中中对BDNF的影响

大量体内外实验表明锂具有神经营养和神经保护作用,且已证实锂对神经退行性疾病动物模型,包括脑卒中,肌萎

缩性侧索硬化症,亨廷顿氏病,阿尔茨海默氏症,以及帕金森病,具有一定的治疗作用。而锂对神经元的保护作用与BDNF密切相关。Chuang等^[20]认为,锂盐通过促进丝氨酸 α 、 β 型磷酸化直接或间接抑制糖原合酶激酶-3(GSK-3),这种抑制作用使缺血性脑卒中的神经元免受兴奋性中毒而保护大脑神经元,锂的神经保护作用能诱导和激活BDNF表达。在缺血性脑卒中模型运用锂治疗,早期能减少梗死面积,促进神经功能恢复。后期运用锂治疗能改善伴随增强血管发生的MRI反应。Chiu等^[21]认为锂能抑制GSK-3的活性和诱导BDNF介导的信号传导,依次引起多种下游效应的改变,最终提高细胞存活。另外锂能促使锂钙稳态,锂通过抑制N-甲基-D-天冬氨酸受体介导的钙离子内流,抑制钙依赖性促使凋亡信号通路的激活;通过抑制磷酸肌醇磷酸酶的活性,减少1、4、5-三磷酸肌醇。这些机制使得治疗剂量的锂能在导致大量细胞死亡的各种损伤中保护神经细胞。

2.3 抗抑郁剂治疗缺血性脑卒中对BDNF的影响

近来不断有抗抑郁剂氟西汀治疗缺血性脑卒中中研究报道。李宏建^[22]报道对法国9个卒中中心进行的一项研究,采用氟西汀和安慰剂治疗118例缺血性脑卒中患者,卒中发病后5—10d开始治疗,持续3个月,所有患者均接受物理治疗。结果显示,在缺血性卒中后中到重度运动障碍中,早期给予氟西汀和物理治疗后可促进3个月时的运动功能恢复,其疗效比安慰剂+物理治疗的疗效要好。国内较多研究使用氟西汀治疗卒中后抑郁障碍,结果表明氟西汀在较好控制卒中后抑郁症状的同时,还能促进其神经功能的恢复,改善日常生活能力^[23—25]。氟西汀的这种治疗作用可能是通过BDNF水平的提高来实现的,因为有研究证明,中枢内5-羟色胺(5-HT)含量降低是导致抑郁障碍的重要原因,而BDNF是5-HT能神经元的生长因子,氟西汀可能通过提高BDNF的水平,增加5-HT的释放,进而改善抑郁症状和神经功能。

2.4 神经干细胞移植治疗缺血性脑卒中对BDNF的影响

近年来的研究证实,中枢神经系统内广泛分布着神经干细胞(neural stem cell, NSC),成年脑内的NSC处于静息状态,当大脑受到损伤后出现某些病理改变时会被激活,分化为成熟的神经细胞,修复受损的神经功能。临床上卒中发生后,可通过某些手段(如康复训练、丰富环境、使用外源性神经生长因子)激活自身干细胞或移植干细胞(包括NSC移植和非NSC移植)治疗脑卒中。随着神经营养因子(neurotrophic factor, NTF)及NSC研究的深入,NSC治疗脑卒中及其他损伤性疾病已经成为可能。Chekhonia等^[26]建立缺血性卒中模型,在大鼠梗死部位分别植入鼠胚胎神经组织、人嗅上皮神经干细胞、鼠成纤维细胞,术后一周实时PCR分析BDNF mRNA的表达。植入鼠成纤维细胞和人嗅上皮神经干细胞的部位BDNF mRNA升高5—6倍,植入鼠胚胎神经组

织的部位BDNF mRNA升高23倍。这一研究证实,神经干细胞可能通过促进BDNF的表达实现治疗作用。Alder等^[27]应用胚胎干细胞治疗脑卒中或受损的神经细胞,将海马细胞与人类脐带来源细胞(hUTC)和人骨髓间充质干基质细胞在Transwell小槽中共同培养3d,发现树突的几个参数上升,进一步研究发现hUTC分泌具有生物活性的BDNF。由此证明,胚胎干细胞具有通过BDNF促进神经细胞分化的潜能。尽管临床上利用NSC移植治疗缺血性脑卒中面临诸多问题,但其对缺血性脑卒中的作用机制及治疗策略仍值得深入研究,以便服务于临床。

2.5 运动训练治疗缺血性脑卒中对BDNF的影响

缺血性脑卒中的神经功能恢复主要包括两个过程:早期恢复主要是水肿的消失和“半暗带”的保护;中后期主要是轴突的发芽生长及突轴的可塑性。运动训练能诱导BDNF mRNA的表达增加,促进上述两项功能的恢复^[28]。Ke等^[29]分析大鼠卒中模型中随机、非随机强迫运动对神经功能恢复的影响,结果发现:自愿轮转运动、功能电刺激不随意肌及强迫大鼠踏车实验对运动神经康复和BDNF的作用不同,自愿运动能有效调节海马BDNF的水平,促进卒中后运动功能康复。Gomez等^[30]研究发现大鼠跑轮运动可增强BDNF基因表达;强迫游泳可抑制大鼠海马BDNF的表达。

3 小结

综上所述,BDNF在缺血性脑卒中康复中可能起着重要作用,但目前仍较多地停留在动物模型阶段,BDNF在临床缺血性脑卒中康复中的作用及机制尚未被系统明确地了解。而且,缺血性脑卒中康复过程中除了引起BDNF的变化,可能还涉及具有神经保护作用的其他神经营养因子的变化,如神经生长因子、碱性成纤维细胞生长因子等,而这些神经营养因子在缺血性脑卒中康复中有何作用及其作用机制如何,都尚待进一步研究。

参考文献

- [1] 李丽,白玉龙.针刺及其综合康复训练治疗缺血性脑卒中的研究进展[J].中华物理医学与康复杂志,2011,33(1):70—73.
- [2] Lee SH, Han JH, Choi JH, et al. The effect of brain-derived neurotrophic factor on neurite outgrowth and synaptic plasticity in aplasia neurons and the hippocampal cell line HB5[J]. Mol Cells, 2003, 15(2):233—239.
- [3] Ivanova T, Beyer C. Pre- and postnatal expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA/protein and tyrosine protein kinase receptor B mRNA in the mouse hippocampus[J]. Neurosci Lett, 2001, 307(1):21—24.
- [4] Ferrer I, Krupinski J, Goutau E, et al. Brain-derived neurotrophic factor reduces cortical cell death by ischemia after

- middle cerebral artery occlusion in the rat[J]. *Acta Neuropathol*, 2001, 101(3):229—238.
- [5] 李英平,郭瑞芳,李育臣,等.局灶性脑缺血大鼠海马区不同部位脑源性神经营养因子的表达及其意义[J].*中国老年医学杂志*, 2004,24(12):1180—1182.
 - [6] Kiprianova I, Freiman TM, Desiderato S, et al. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat[J]. *Neurosci Res*, 1999, 56(1):21—27.
 - [7] Han HB, D'costa A, Back SA, et al. BDNF blocks caspase-3 activation in neonatal hypoxia-ischemia[J]. *Neurobiol Dis*, 2000, 7(1):38—53.
 - [8] Luo XG, Rush RA, Zhou XF. Ultrastructural localization of brain-derived neurotrophic factor in rat primary sensory neurons[J]. *Neurosci Res*, 2001, 39(4):371—384.
 - [9] Huang D, Zhang Z, Chen B, et al. Therapeutic efficacy of lentiviral vector mediated BDNF gene-modified MSCs in cerebral infarction[J]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*, 2008, 24(7):1174—1179.
 - [10] Jiang H, Wang M, Guo J, et al. The midnight-noon ebb-flow point selection for 30 cases acute ischemic cerebrovascular disease[J]. *Tradit Chin Med*, 2008, 28(3):193—197.
 - [11] 庄明华,郭燕春,白晔,等.针刺对新生鼠缺血缺氧性脑损伤皮质BDNF及受体基因表达的影响[J].*中华物理医学与康复杂志*, 2007,29(8):530—532.
 - [12] Hsieh CL, Chang QY, Lin IH, et al. The study of electroacupuncture on cerebral blood flow in rats with and without cerebral ischemia[J]. *Am J Chin Med*, 2006, 34(2):351—361.
 - [13] Siu FK, Lo SC, Leung MC, et al. Electro-acupuncture potentiates the disulphide-reducing activities of thioredoxin system by increasing thioredoxin expression in ischemia-reperfusion rat brains[J]. *Life Sci*, 2005, 77(4):386—399.
 - [14] Zhao JG, Cao CH, Liu CZ, et al. Effect of acupuncture treatment on spastic states of stroke patients[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 276(1):143—147.
 - [15] Zhang ZJ, Chen HY, Yip KC, et al. The effectiveness and safety of acupuncture therapy in depressive disorders: systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2010, 124(1-2):9—21.
 - [16] Yan T, Hui-Chan CW. Transcutaneous electrical stimulation on acupuncture points improves muscle function in subjects after acute stroke: a randomized controlled trial[J]. *J Rehabil Med*, 2009, 41(5):312—316.
 - [17] 林栋,阙秀琴,张学君,等.不同针刺干预方案对卒中大鼠大脑皮质脑源性神经营养因子表达的影响[J].*福建中医药大学学报*, 2010,20(5):19—21.
 - [18] Zhang Z, Peng D, Zhu H, et al. Experimental evidence of Ginkgo biloba extract EGB as a neuroprotective agent in ischemia stroke rats[J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(2-3):193—198.
 - [19] Chen L, Bi XY, Zhu LX, et al. Flavonoids of puerarin versus tanshinone II A for ischemic stroke: a randomized controlled trial[J]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 2011, 9(11):1215—1220.
 - [20] Chuang DM, Wang Z, Chiu CT. GSK-3 as a target for Lithium-Induced Neuroprotection Against Excitotoxicity in Neuronal Culture and Animal Models of Ischemic Stroke[J]. *Front Mol Neurosci*, 2011,4:15.Epub 2011 Aug 9.
 - [21] Chiu CT, Chuang DM. Neuroprotective action of lithium in disorders of the central nervous system[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2011, 36(6):461—476.
 - [22] 李宏建.氟西汀治疗对缺血性脑卒中后运动功能恢复的影响[J].*国际脑血管病杂志*,2011,19(5):396.
 - [23] 许俭兴,谭杰文,区丽明.氟西汀对脑梗塞恢复早期抑郁障碍的治疗作用[J].*中国康复医学杂志*,2001,16(5):281—283.
 - [24] 范录平,杨晓国,林一均,等.氟西汀对脑梗死后抑郁患者神经功能缺损及日常生活能力的影响[J].*中国康复理论与实践*,2009,15(6):585—586.
 - [25] 程丰,邵国富,包仕尧.脑卒中后抑郁及其对神经功能康复影响[J].*中国心理卫生杂志*,2004,18(8):533—536.
 - [26] Chekhonin VP, Lebedev SV, Volkov AI, et al. Activation of expression of brain-derived neurotrophic factor at the site of implantation of allogenic and xenogenic neural stem(progenitor)cells in rats with ischemic cortical stroke[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2011, 150(4):515—518.
 - [27] Alder J, Kramer BC, Hoskin C, et al. Brain-derived neurotrophic factor(BDNF) produced by human umbilical tissue-derived cells(hUTC) is required for its effect on hippocampal dendritic differentiation[J]. *Dev Neurobiol*, 2012,72(6):755—765.
 - [28] 高谦,吴宗耀,姚志斌,等.运动训练对小鼠脑局灶性脑缺血后脑源性神经营养因子mRNA表达水平的影响[J].*中华物理医学与康复杂志*,2005,27(10):594—596.
 - [29] Ke Z, Yip SP, Li L, et al. The effects of voluntary, involuntary, and forced exercises on motor recovery in a stroke rat model[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011:8223—8226.
 - [30] Gomez-pinlla F. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat skeletal of muscle[J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 13(60):1087.