

·基础研究·

减重步行训练对不完全脊髓损伤大鼠脚桥核可塑性影响的研究*

冯杰扬^{1,2} 陈杨霞^{1,2} 郭磊^{2,3} 钟剑锋^{1,2} 张桂通^{2,3} 刘佳² 叶超群^{1,4,5}

摘要

目的:探索减重步行训练对不完全脊髓损伤大鼠脚桥核可塑性的影响。

方法:将雌性SD大鼠24只分为减重步行训练组、未训练组和假手术组,每组8只,用美国NYU脊髓冲击损伤仪制作大鼠T10脊髓不完全损伤模型。采用PET-CT、免疫荧光染色及BBB评分观察减重步行训练对不完全脊髓损伤(iSCI)大鼠中脑运动区(MLR)脚桥核可塑性变化和下肢运动功能的改善。

结果:减重步行训练组大鼠的后肢运动功能BBB评分在造模后4周、7周两个时间点的分值均较未训练组高($P < 0.05$)。假手术组大鼠在造模后1周、4周、7周3个时间点的BBB评分值均明显高于训练组和未训练组($P < 0.01$)。虽然训练组18F-氟脱氧葡萄糖(18F-FDG)的标准摄取值(SUV)的平均值较未训练组增高,而且假手术组的SUV值最高,但三组SUV值的差异不具有显著性意义($P > 0.05$)。神经元特异性核抗原(NeuN)免疫荧光染色检测显示训练组、未训练组、假手术组三组间大鼠脚桥核的神经元数量差异无显著性意义($P > 0.05$),而脚桥核2型囊泡谷氨酸转运体(VGLUT2)的积分光密度值(IOD)比较,假手术组IOD表达最高,训练组较未训练组明显增强($P < 0.01$)。

结论:减重步行训练能够明显提高iSCI大鼠后肢运动功能及其脚桥核中谷氨酸能信号传递,而且iSCI后大鼠中脑脚桥核的整体代谢及神经元数量无明显改变。因此认为脚桥核的谷氨酸表达增强是减重步行训练使iSCI大鼠后肢步行功能改善的原因之一。减重步行训练能使脚桥核发生神经递质表达层面的可塑性变化。

关键词 不完全性脊髓损伤;减重步行训练;脚桥核;2型囊泡谷氨酸转运体

中图分类号:R744, R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2017)-06-0624-07

Research on the plasticity of pedunclopontine tegmental nucleus after body weight supported treadmill training in incomplete spinal cord injury rats/FENG Jieyang, CHEN Yangjia, GUO Lei, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017, 32(6): 624—630

Abstract

Objective: To investigate the plasticity of pedunclopontine tegmental nucleus according to the changes of standardized uptake value(SUV) and vesicular glutamate transporters 2(VGLUT2) expression after body weight support treadmill training (BWSTT) in incompletely spinal cord injury rats.

Method: Twenty-four Sprague-Dawley rats were randomly divided into the sham operated group (n=8), the untrained control group (n=8), and BWSTT treatment group (n=8). Spinal cord moderate contusion model was made at T10 segment with NYU impactor. Behavioral ability was evaluated by Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) scale of hind limb movement. The 18F-FDG SUV of PPTg was collected by PET/CT. Furthermore, the VGLUT2 expression in PPTg were processed by immunofluorescence for quantitative analysis.

Result: Comparing with the control group, BBB scores increased significantly more in the BWSTT treatment group ($P < 0.05$) at 7 weeks post-injury, whereas scores in BWSTT treatment group and control group are still

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.06.004

*基金项目:国家自然科学基金应急管理项目(81650013);国家自然科学基金面上项目(81171862)

1 南方医科大学第二临床医学院,广东,510515; 2 陆军总医院骨科研究所; 3 解放军医学院; 4 空军总医院康复科; 5 通讯作者
作者简介:冯杰扬,男,硕士研究生,医师; 收稿日期:2016-05-22

much lower than those in sham group ($P < 0.05$). The expression of VGLUT2 in BWSTT treatment group is much higher than that in untrained control group, and sham operated group is the highest among three groups.

Conclusion: BWSTT can partially improve recovery of hind limbs locomotion. One of the mechanism is that it markedly promote neurohumoral plasticity of PPTg in rat after iSCI

Author's address The Second Clinical Medicine College, Southern Medical University, Guangdong, 510515

Key word incomplete spinal cord injury; body weight support treadmill training; pedunculopontine tegmental nucleus; vesicular glutamate transporters 2

目前研究证实,减重步行训练能够改善脊髓损伤患者^[1]及动物^[2]的步行能力,但其机制仍未明确。大量基础研究发现,不完全脊髓损伤(incomplete spinal cord injury, iSCI)患者其损伤部位下端腰骶部脊髓的中枢模式发生器(central pattern generator, CPG)参与了脊髓神经回路的重组。正常哺乳动物中,步行CPG、感受反馈^[3-4]、脊髓上水平输入的控制及协调^[1]这三者共同构成步行活动的控制系统。人类中脑运动区(mesencephalic locomotor region, MLR)是参与脊髓上水平控制的重要部位之一,由脚桥核和楔形核构成,其中脚桥核直接接受大脑皮质、基底核等的传出信号,并将这种信号传递给丘脑、脑干和脊髓的运动区^[5],而且其非胆碱能神经元如谷氨酸能神经元更是直接参与运动功能的调节^[5]。与人类相同,啮齿类动物如大鼠也具有脚桥核,而且其对运动功能调节的作用也与人类中的相似^[6-7]。

本实验考虑从影像学、组织结构及神经递质表达3个层面探究经减重步行训练的iSCI大鼠其脚桥核的可塑性变化情况。18F-氟脱氧葡萄糖(18F-fluorodeoxyglucose, 18F-FDG) micro-PET/CT能够观察神经核团整体的代谢功能状况^[8],故利用该影像检测技术了解训练、未训练和假手术组三组iSCI大鼠脚桥核代谢水平变化。神经元特异性核抗原(neuronal nuclei, NeuN)是一种已经得到认可的成熟神经元标记物^[9-10],而2型囊泡谷氨酸转运体(vesicular glutamate transporters 2, VGLUT2)是谷氨酸能神经元树突和轴突终末的特异性标记^[11],所以采用上述免疫荧光染色分别观察三组大鼠脚桥核神经元数量及谷氨酸能递质表达的变化,从而探索减重步行训练使iSCI大鼠脚桥核产生的可塑性影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

3月龄的SPF级雌性SD大鼠24只(北京实验动物养殖中心提供);NYU脊髓打击器(陆军总医院骨科研究所提供);大鼠活动平板(陆军总医院心血管科动物实验室提供);恒温冷冻切片机;立体定位仪;Olympus IX81全电动共聚焦显微镜(中国医学科学院基础医学研究所提供);Siemens Inveon Micro PET/CT及18F-FDG(均由中国医学科学院动物研究中心提供);青霉素注射液;一抗为:兔源单克隆Anti-NeuN IgG抗体(abcam177487)和小鼠源Anti-VGLUT2单克隆抗体(abcam79157);二抗为:山羊抗兔IgG荧光488(DyLight®488)和山羊抗小鼠IgG荧光594(DyLight®594);防荧光衰减封片剂。

1.2 实验动物及分组

3月龄24只SPF级雌性SD大鼠,体重250—280g,购于北京海淀兴旺实验动物养殖中心。于陆军总医院全军创伤骨科研究所动物房内分笼饲养,每笼3只,环境温度控制在(25±2)℃,湿度55%—58%,维持12/12h明暗环境。以国家标准啮齿类动物饲料行常规饲养,自由进食和饮水。适应性喂养1周后运用SPSS 19.0软件产生随机数字,将其随机分为减重步行训练组、未训练组和假手术组三组,每组8只。

1.3 动物模型制作

根据Young W的模型^[12],利用NYU脊髓打击器制作脊髓损伤模型:10%的水合氯醛(0.3ml/kg)腹腔注射麻醉,定位T10棘突,手术区域常规备皮、消毒、铺巾。以T10棘突为中心作长约1.5cm的纵行切口,逐层切开皮肤、筋膜,钝性分离椎旁软组织,暴露T9—T11棘突和椎板,游离T10椎板上下缘,咬去T10椎板和T11的上半部分,暴露T10脊髓节段,悬空固定大鼠脊髓,设置打击能量为250g·mm,迅速撞击脊髓。造模成功标志为脊髓表面出现圆形或椭圆形血肿,大鼠尾巴出现一过性摆动和后肢痉挛,然

后完全松弛。冲洗,彻底止血后逐层缝合肌肉、筋膜和皮肤。假手术组大鼠仅暴露椎板后止血缝合。术后3天内每日予肌注20万U青霉素,预防感染,每日膀胱按压协助排尿2次,直到形成反射性排尿为止,常规饲养。

1.4 减重步行训练

造模后1周训练组大鼠开始进行减重步行训练,训练装置以大鼠跑步机为运动平板。训练前称取大鼠的体重,以自制减重装置为大鼠减重,所减重量为大鼠体重的70%、50%、30%分别维持1周。共训练6周,每周训练5天,每天训练2次,间隔5min。第1周为10min/次,训练平板速度为5m/min,第2周起调整为15min/次,并根据大鼠的步行情况逐步增加步速至10m/min,假手术组和未训练组不进行减重步行训练。

1.5 后肢运动功能评定

Basso Beattie & Bresnahan(BBB)评分^[13]观察大鼠髋、膝、踝关节及躯干的运动和协调情况,两人独立进行评价(均为熟悉此评分标准的非本组实验人员)。大鼠造模后每周观察1次,共7次,每次评价时间为下午8时,每只观察4min。两人的评分取平均值并进行统计处理,以评价各时间点各组大鼠的运动功能恢复情况。

1.6 脑部micro-PET/CT影像学扫描

造模7周后分别对三组大鼠行micro-PET/CT扫描。检查前禁食8h,禁水6h,2%异氟烷混合氧气吸入麻醉后,经尾静脉注射18F-FDG,剂量为0.7—1.0mCi/只。注射18F-FDG 45min后以俯卧位固定大鼠于检查台上,先行脑部PET扫描,然后行CT透射扫描。应用Inveon Acquisition Workplace采集软件勾画感兴趣区域(region of interest, ROI),本实验勾画的ROI为脚桥核,并采用Inveon Research Workplace处理软件分析标准摄取值(standardized uptake value, SUV)。

1.7 中脑运动区脚桥核的免疫荧光染色

于micro-PET/CT扫描后3天取材。标本制作步骤:常规麻醉后,生理盐水心脏灌注,再用4%多聚甲醛心脏灌注固定。脑组织4%多聚甲醛浸泡过夜,然后分别置于20%、30%蔗糖溶液中梯度脱水,直至脑组织完全下沉。固定及脱水后的脑组织包埋后进行

冰冻切片(切片厚度为20 μ m),取存在脚桥核的切片进行免疫荧光染色。切片于室温晾干后PBS漂洗3次,滴加含有1% Triton X-100的PBS室温放置10min,PBS清洗3次,10%山羊血清封闭30min,加入兔源Anti-NeuN单克隆抗体(1:200)和小鼠源Anti-VGLUT2单克隆抗体(1:500),4 $^{\circ}$ C孵育过夜。PBS清洗5min $\times$ 3次,暗室内加入DyLight $\text{\textcircled{R}}$ 488山羊抗兔IgG(1:250)和DyLight $\text{\textcircled{R}}$ 594山羊抗小鼠IgG(1:250),二抗室温孵育1h,PBS清洗5min $\times$ 5次,加入Solarbio DAPI溶液室温染色8min,PBS清洗5min $\times$ 3次,防荧光衰减封片剂封片,Olympus IX81全电动共聚焦显微镜观察拍片、计数。根据第六版大鼠脑立体定位图谱进行定位,定位后于每片切片的脚桥核喙、中、尾端三个部位分别随机选取一个视野进行计数,三个视野相加的神经元数目为该切片脚桥核神经元数量。应用Image-Pro Plus 6.0分析软件测定大鼠中脑脚桥核的VGLUT2的积分光密度值(integrated optical density, IOD)。

1.8 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,方法采用单因素方差分析对比3组大鼠造模后7周(即训练组大鼠减重步行训练6周后)运动功能评分、中脑脚桥核SUV值和神经元数量及该核团中VGLUT2的IOD值。

2 结果

2.1 各组大鼠后肢运动功能比较

各组大鼠造模后以7个时间点进行BBB评分,造模后第1周训练组与未训练组大鼠后肢运动功能出现轻微的恢复迹象,两者的BBB评分无显著差异($P>0.05$),而假手术组大鼠后肢基本恢复术前运动状态。直到造模后第4周,即训练组大鼠训练3周,其BBB评分与未训练组比较出现显著差异($P<0.05$),训练组大鼠的后肢运动功能恢复明显优于对照组,假手术组大鼠后肢运动功能正常。训练组与未训练组的恢复趋势相似,只是经减重步行训练大鼠的后肢运动功能恢复幅度较大,于造模后第7周训练与未训练两组大鼠间运动功能评分的差异更显著($P<0.01$)。直到本实验取材,假手术组大鼠各时间点的BBB评分分别与训练组和未训练组进行比

较,前者均明显优于后两者($P < 0.01$)。因此减重步行训练只在一定程度上恢复后肢运动功能,未能达到假手术组的功能水平。见表1。

2.2 三组大鼠造模后7周脚桥核的代谢功能比较

在造模后7周大鼠脚桥核的SUV均值的数值大小比较,假手术组的均值最高,训练组高于未训练组。但是采用统计学分析数据发现未训练组SUV值与假手术组比较无明显差异($P > 0.05$),训练组与未训练组间差异也无显著性意义($P > 0.05$)。见表2,图1。

2.3 免疫荧光染色结果

经Anti-NeuN免疫荧光染色计数,训练组与未训练组大鼠中脑脚桥核神经元数量的差异无显著性意义($P > 0.05$),上述两组大鼠脚桥核神经元数量分别与假手术组比较也无明显差异($P > 0.05$)。见表2。

经Anti-VGLUT2免疫荧光染色并分析IOD值,训练组IOD值较未训练组明显增高,假手术组IOD最高,三组间的比较都存在显著性差异($P < 0.01$)。见表2,图2。

3 讨论

减重步行训练在20世纪90年代由Barbeau等^[14]以CPG激动原理为理论基础而设计,主要用于偏瘫和截瘫患者临床康复治疗。而且此康复训练方法在iSCI大鼠实验中也能明显促进大鼠后肢运动功能恢复^[15]。已有研究从神经细胞超微结构层面证

表1 BBB评分 ($\bar{x} \pm s$)

分组	造模1周	造模4周	造模7周
训练组	1.50±0.55 ^①	8.42±0.80 ^{①②}	12.92±0.66 ^{①③}
未训练组	1.83±0.75 ^④	7.17±0.41 ^{②④}	10.08±0.58 ^{③④}
假手术组	20.67±0.52 ^{①④}	21.00 ^{①④}	21.00 ^{①④}

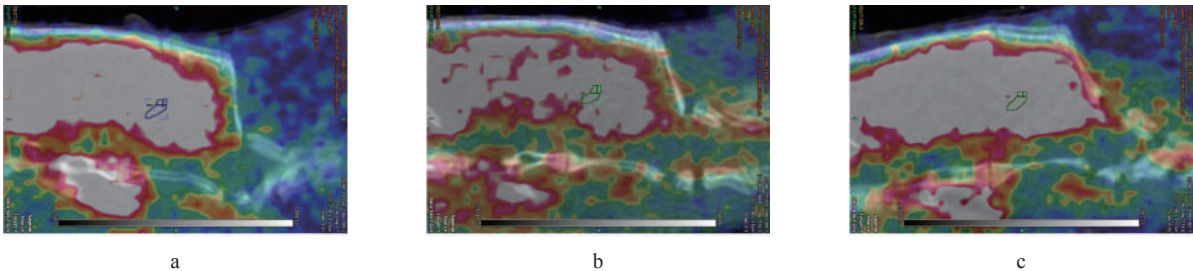
训练组与假手术组比较:① $P < 0.01$;训练组与未训练组比较:② $P < 0.05$;训练组与未训练组比较:③ $P < 0.01$;未训练组与假手术组比较:④ $P < 0.01$

表2 各组大鼠脚桥核的SUV值、IOD及神经元数量 ($\bar{x} \pm s$)

	SUV值	神经元数量	IOD
训练组	1.94±0.63 ^{①③}	165.63±13.06 ^{①③}	1659.98±365.54 ^{③⑥}
未训练组	1.82±0.19 ^{①②}	165.38±12.66 ^{①②}	988.77±133.38 ^{④⑤}
假手术组	2.20±0.60 ^{②③}	168.00±17.32 ^{②③}	3196.29±686.39 ^{⑤⑥}

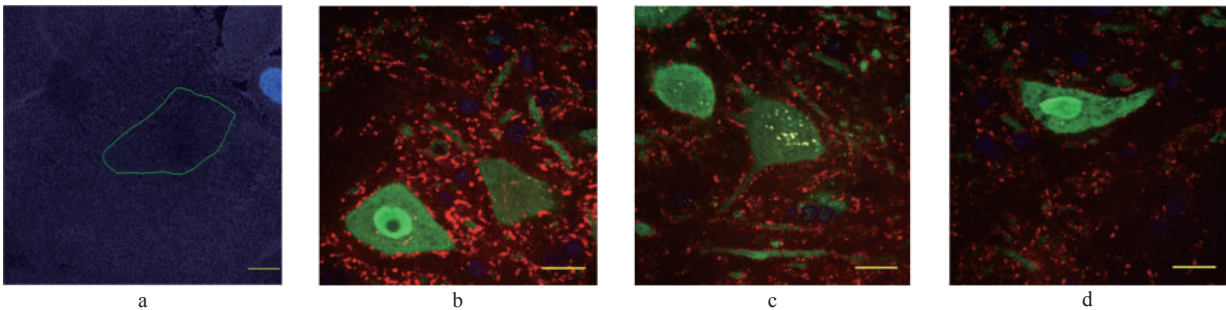
训练组与未训练组比较:① $P > 0.05$;未训练组与假手术组比较:② $P > 0.05$;训练组与假手术组比较:③ $P > 0.05$;训练组与未训练组比较:④ $P < 0.01$;未训练组与假手术组比较:⑤ $P < 0.01$;训练组与假手术组比较:⑥ $P < 0.01$

图1 各组大鼠脚桥核的micro PET/CT图像



注:a,b,c分别为训练组、未训练组、假手术组;以上图a—c中线条勾画区域为脚桥核

图2 各组大鼠脚桥核的NeuN和VGLUT2免疫荧光染色双标图



注:图a为DAPI染色,绿线勾画区域为脚桥核;b、c、d均为脚桥核的600倍下视野(共聚焦显微镜);b—d中红色斑点及斑块为脚桥核内谷氨酸能轴突、树突和突触前膜处表达的VGLUT2(主要为突触前膜),呈现绿色荧光为神经元,其VGLUT2表达最丰富;c为训练组,VGLUT2表达量明显低于b;d为未训练组,VGLUT2表达最低。(a, bar=500μm; b, bar=20μm; c, bar=20μm; d, bar=20μm)

实,减重步行训练不仅增加脊髓神经元细胞膜表面兴奋性神经递质的囊泡数量,而且明显增加突触的形成数量^[16],以此促进中枢神经元环路的启动、代偿和重组。同时也是一种减轻神经组织损伤的干预手段^[17]。本实验结果显示训练组大鼠后肢运动功能评分明显高于未训练组,说明减重步行训练能使iSCI大鼠后肢运动功能得到更好的恢复。但是训练组与假手术组大鼠后肢功能相比仍然有差距,在术后7周训练组大鼠后肢出现频繁负重脚掌站立,且有较为持续性的前后肢协调运动,而假手术组大鼠则完全恢复正常步行。可见,该不完全脊髓损伤对神经组织产生了不可逆的损害,损伤区域大量神经元坏死。有实验认为通过步行训练刺激了中脑运动区及运动皮质,这些上运动神经元再发出下行信号激活损伤节段下的腰髓CPG,从而在一定程度上刺激不完全脊髓损伤动物出现下肢步行功能恢复^[18-19]。而且正常哺乳动物MLR的脚桥核参与了步行功能调节,它从主皮质运动区、副运动区域接受直接的谷氨酸能兴奋性信号,换元后投射信号到小脑深部核团、延髓网状结构和脊髓的运动区^[5]。由于存在上述的信号联系,所以本实验针对中脑脚桥核进行研究,以此观察减重步行训练是否使该核团产生可塑性变化。

18F-FDG是一种非特异性正电子显像剂,能通过葡萄糖代谢来反映组织器官的代谢功能状态。脑组织的能量代谢依赖于葡萄糖的供应,采用18F-FDG PET/CT显像来测定18F-FDG在脚桥核神经元的摄取值,能够准确、客观地反映该核团神经元整体的功能状况,特别对于受到损伤的神经元更敏感^[8]。在早期帕金森病患者脑干、丘脑和豆状核代谢水平增高的研究中,应用了PET该项技术^[20]。本实验所研究区域MLR同样处于脑干,并在大鼠、小鼠、猫等实验也证实了MLR对正常动物的步态存在影响^[21]。而且由于功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)信号的性噪比差及不能直接反映脑细胞的代谢^[22],故本实验采用micro PET/CT对大鼠脚桥核代谢进行影像学检测。SUV值是PET研究中常用的半定量指标,是一个对生理、病理条件下器官或局部组织摄取的示踪剂进行标准化后所得的值^[23]。因此本实验利用18F-FDG PET/CT观察减重步行训练后iSCI大鼠脚桥核的SUV值变化,

从而判断减重步行训练是否使脚桥核发生代谢的改变。三组大鼠脚桥核SUV值比较差异均无显著性意义,但是SUV均值的数值大小比较中训练组比未训练组稍高,虽未能得出具有显著性意义的影像学上可塑性变化,但是在数值大小中仍能看到训练后脚桥核代谢功能较未训练组稍增强的趋势。本项指标出现不具显著性意义的结果,考虑可能由于每组micro-PET/CT检测的大鼠例数相对较少,受偶然因素影响的几率增加;也可能是相对于fMRI,PET存在时间分辨率和空间分辨率相对较低的缺点所致^[22]。实验中使用Siemens Inveon Micro PET/CT的PET空间分辨率为1.4mm,已经较临床用人体PET设备的空间分辨率有所提高,但是该空间分辨率仍无法对脚桥核内部结构的代谢进行更精确分析(如无法分辨脚桥核尾侧端与喙侧端各自的SUV变化)。所以只能以脚桥核整体的SUV值来判断脚桥核代谢功能,但是脚桥核是一个包含胆碱能、非胆碱能神经元的核团,其中谷氨酸能神经元的功能与动物运动功能密切相关,胆碱能神经元则主要涉及动物的觉醒等功能。而且胆碱能与非胆碱能神经元在脚桥核内分布具有趋向性,尾侧及外侧端谷氨酸能神经元分布密集^[24],以及脚桥核中非谷氨酸能神经元的代谢改变亦能对本实验测量的SUV值产生影响。因此,PET空间分辨率较低不能精确对脚桥核中谷氨酸能神经元密集区域进行ROI勾画,致使所勾画的ROI(为整个脚桥核)中包含了作为背景值的其他非谷氨酸能神经元SUV值,而这一混杂因素影响了SUV值数据的统计分析结果。但本实验使用的micro PET/CT已是当前最为先进的小动物PET/CT系统之一,所以目前设备无法去除该混杂因素。希望今后的研究中可以在增加实验样本量的同时利用分辨率更高、针对性更强的影像学技术及仪器,对脚桥核内部结构进行更精细的代谢功能的影像学检测。所以本实验同时利用其他检测方法(免疫荧光染色)单独对谷氨酸能神经元进行研究,以排除脚桥核中非谷氨酸能神经元对研究结果的影响。

免疫荧光染色通过抗原与抗体特异性结合原理,利用化学反应使带有荧光素标记的抗体显色,以此确定组织细胞的抗原,并可对其进行定性、定量和定位分析研究。神经元特异性核抗原抗体(Anti-

NeuN)是一种已经得到广泛认可,并且良好、稳定的成熟神经元标记物。本实验使用 Anti-NeuN 免疫荧光染色来分析脚桥核中神经元数量。训练组和未训练组分别与假手术组比较,其神经元数目的差异无显著性意义,说明 iSCI 后大鼠脚桥核的神经元没有发生大量凋亡。该核团神经元数目无明显减少,表明其可塑性改变不是组织结构层面的,而可能为神经递质层面,即脚桥核中部分神经细胞的递质表达水平产生了变化。

囊泡谷氨酸转运体(VGLUT)主要分布于囊泡膜上,是作为谷氨酸能神经元的特异性标志物。目前该转运体分为 VGLUT1、VGLUT2 和 VGLUT3 三种亚型,其中 1 和 2 型都主要表达于谷氨酸能神经元非对称性轴突的轴突终末内^[25]。它们之间在中枢神经系统中的表达具有互补性,VGLUT2 主要表达于间脑、脑干和脊髓。由于 VGLUT2 广泛分布在轴突及树突终末,是胞体内谷氨酸转运到轴突和树突终末囊泡内所需的蛋白质之一,所以它能够作为谷氨酸能神经轴突和树突终末的特异性标记,并已在一些研究实验中使用^[11]。谷氨酸能轴突和树突中信号传递增加会伴随 VGLUT 表达增加^[26],故本实验利用抗囊泡谷氨酸转运体免疫荧光染色观察脚桥核内神经元谷氨酸能突触信号接收和传递的变化。由于脚桥核中的谷氨酸能兴奋性信号可投射至小脑深部核团、延髓网状结构和脊髓的运动区^[5],以及它是 MLR 中调节下肢步行运动功能的重要核团。因此本实验中训练组大鼠后肢运动功能恢复程度较未训练组高和训练组大鼠脚桥核 VGLUT2 的 IOD 值较未训练组高这两项研究结果表明,大鼠接受减重步行训练能导致其脚桥核中神经元接受皮质运动区、小脑和基底核等的谷氨酸能输入信号及(或)输出信号增多,所以我们认为减重步行训练使脚桥核在神经递质表达方面发生了可塑性变化。

同期进行的针对不完全脊髓损伤大鼠脊髓 CPG 研究证实,CPG 的谷氨酸能、去甲肾上腺能及多巴胺能神经元对步行训练后大鼠后肢运动功能恢复起到了重要作用,其中以谷氨酸能神经元为主。而本实验结果表明减重步行训练使中脑脚桥核发生了神经递质表达上的可塑性变化。结合上述同期实验和本实验结果可推测,减重步行训练激活脊髓

CPG 这些中间神经元使后肢运动功能得到一定程度恢复,同时中脑运动区的可塑性变化也是下肢运动功能恢复的重要影响因素之一;两者的可塑性变化可能是自上而下地对下肢步行功能发挥作用。该结论与不完全脊髓损伤大鼠后肢功能恢复存在一种谷氨酸能途径^[27]的结论相符。然而其中具体作用机制和途径仍有待进一步研究。

综上所述,经减重步行训练的 iSCI 大鼠,其后肢步行功能得到一定程度的恢复,其脚桥核中谷氨酸能神经递质的表达增高,而且 iSCI 后脚桥核未发现明显组织结构的改变,因此认为减重步行训练使 iSCI 大鼠脚桥核产生神经递质表达方面的可塑性变化。

参考文献

- [1] Edgerton VR, Kim SJ, Ichiyama RM, et al. Rehabilitative therapies after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2006, 23(3—4):560—570.
- [2] Ichiyama RM, Courtine G, Gerasimenko YP, et al. Step training reinforces specific spinal locomotor circuitry in adult spinal rats[J]. J Neurosci, 2008, 28(29):7370—7375.
- [3] Frigon A, Rossignol S. Functional plasticity following spinal cord lesions[J]. Prog Brain Res, 2006, 157(6):231—260.
- [4] Rossignol S. Plasticity of connections underlying locomotor recovery after central and/or peripheral lesions in the adult mammals[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2006, 361(1473):1647—1671.
- [5] 范志雄,陈剑春,吴曦,等.脚桥核的功能和临床应用研究进展[J]. 临床神经外科杂志,2014,11(4):315—317.
- [6] Jeon MF, Ha Y, Cho YH, et al. Effect of ipsilateral subthalamic nucleus lesioning in a rat parkinsonian model: study of behavior correlated with neuronal activity in the pedunculopontine nucleus[J]. J Neurosurg, 2003, 99(4):762—767.
- [7] Zhang QJ, Liu J, Wang Y, et al. The firing activity of presumed cholinergic and non-cholinergic neurons of the pedunculopontine nucleus in 6-hydroxydopamine-lesioned rats: an in vivo electrophysiological study[J]. Brain Res, 2008, 1243(49):152—160.
- [8] Jox RJ, Bernat JL, Laureys S, et al. Disorders of consciousness: responding to requests for novel diagnostic and therapeutic interventions[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(8):732—738.
- [9] Kwon BK, Liu J, Messerer C, et al. Survival and regeneration of rubrospinal neurons 1 year after spinal cord injury[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(5):3246—3251.
- [10] Kwon BK, Liu J, Oschipok L, et al. Reaxotomy of chronically injured rubrospinal neurons results in only modest cell loss[J]. Exp Neurol, 2002, 177(1):332—337.
- [11] Zhou J, Nannapaneni N, Shore S. Vesicular glutamate transporters 1 and 2 are differentially associated with auditory nerve and spinal trigeminal inputs to the cochlear nucleus[J]. J Comp Neurol, 2007, 500(4):777—787.
- [12] Young W. Spinal cord contusion models[J]. Prog Brain

- Res, 2002, (137):231—255.
- [13] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats[J]. J Neurotrauma, 1995, 12(1):1—21.
- [14] Finch L, Barbeau H, Arsenault B. Influence of body weight support on normal human gait: development of a gait retraining strategy[J]. Phys Ther, 1991, 71(11):842—855; discussion 855—856.
- [15] Multon S, Franzen R, Poirrier AL, et al. The effect of treadmill training on motor recovery after a partial spinal cord compression-injury in the adult rat[J]. J Neurotrauma, 2003, 20(8):699—706.
- [16] 张纓,纪树荣,孙异临,等.胸髓横断大鼠减重平板步行训练后腰髓前角神经元超微结构的可塑性变化[J].中国康复医学杂志, 2009,24(04):306—308,288.
- [17] 丁晓晶,王瑾,王红星,等.减重平板训练对脊髓损伤大鼠运动功能及远端脊髓形态学的影响[J].中国康复医学杂志,2011,26(03):210—214.
- [18] Singh A, Balasubramanian S, Murray M, et al. Role of spared pathways in locomotor recovery after body-weight-supported treadmill training in contused rats[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(12):2405—2416.
- [19] Trueblood PR. Partial body weight treadmill training in persons with chronic stroke[J]. NeuroRehabilitation, 2001, 16(3):141—153.
- [20] 李英华,关锋,代玉银,等.正电子放射性分子显像剂诊断帕金森氏病的研究进展[J].核技术,2012,35(3):211—215.
- [21] Ryczko D, Auclair F, Cabelguen JM, et al. The mesencephalic locomotor region sends a bilateral glutamatergic drive to hindbrain reticulospinal neurons in a tetrapod[J]. J Comp Neurol, 2016, 524(7):1361—1383.
- [22] 王茂斌.神经康复学[M].北京:人民卫生出版社,2009.88.
- [23] Lucignani G, Paganelli G, Bombardieri E. The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective[J]. Nucl Med Commun, 2004, 25(7):651—656.
- [24] Martinez- Gonzalez C, Bolam JP, Mena-Segovia J. Topographical organization of the pedunculopontine nucleus[J]. Front Neuroanat, 2011, (5):22.
- [25] 窦国睿,刘涛,李金莲.囊泡膜谷氨酸转运体在神经系统的研究进展[J].神经解剖学杂志,2005,21(1):87—90.
- [26] Kim YS, Kim TH, McKemy DD, et al. Expression of vesicular glutamate transporters in transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-positive dental afferents in the mouse [J]. Neuroscience, 2015, 303(17):378—388.
- [27] Basso DM. Neuroanatomical substrates of functional recovery after experimental spinal cord injury: implications of basic science research for human spinal cord injury[J]. Phys Ther, 2000, 80(8):808—817.

中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊 收录证书

中国康复医学杂志

依据文献计量学的理论和方法,通过定量与定性相结合的综合评审,
贵刊被收录为中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊,特颁发此证书。

证书编号: CSCD2017-1009

有效期: 2017年—2018年

发证日期: 2017年5月

查询网址: www.sciencechina.cn



中国科学院文献情报中心

中国科学引文数据库

引文数据库