

超短波对急性脊髓损伤大鼠神经功能及BDNF-TrkB表达的影响*

谢财忠¹ 李向哲² 方露² 戴加飞³ 王彤^{2,4}

摘要

目的:观察无热量超短波对急性脊髓损伤大鼠神经功能恢复和BDNF-TrkB表达的影响,并探讨其可能作用机制。

方法:成年雌性SD大鼠72只,随机分为Sham组(24只)、SCI组(24只)和USW组(24只)。应用改良Allen法制备大鼠脊髓损伤模型。Sham组仅行椎板切除术暴露硬脊膜,不予打击,直接缝合,术后不给予任何治疗。USW组在脊髓损伤造模后24h给予受损部位无热量超短波治疗(最大输出功率40W,实际输出功率11.58W),10min/次,1次/d,至取材前。SCI组造模后不给予任何治疗。在造模后1d、7d、14d和21d用BBB评分、体感诱发电位(SEPs)和运动诱发电位(MEPs)评定脊髓损伤后后肢功能恢复情况并获取损伤段脊髓标本,术后4周取材,用免疫组织化学方法检测SCI组和USW组脊髓在损伤后不同时段BDNF及TrkB的表达,并行阳性细胞计数。

结果:BBB评分结果提示,USW组大鼠7d、14d、21d时的运动功能恢复较SCI组明显提高($P<0.01$);SEPs和MEPs结果显示,USW组大鼠7d、14d、21d时的神经功能较SCI组明显改善($P<0.05$);免疫组织化学方法提示,与SCI组相比,USW组在一定时间段能上调损伤脊髓区BDNF-TrkB的表达($P<0.05$)。

结论:无热量超短波能在一定程度上促进损伤脊髓的神经功能恢复,其机制可能与超短波上调损伤区脊髓BDNF-TrkB的表达有关。

关键词 脊髓损伤;超短波;运动功能;体感诱发电位;运动诱发电位

中图分类号:R651.2,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2018)-04-0385-07

Effects of ultrashort wave on the recovery of neurological function and the expression of BDNF and TrkB in rats with acute spinal cord injury/XIE Caizhong, LI Xiangzhe, FANG Lu, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 33(4): 385—391

Abstract

Objective: To investigate the effects of athermal ultrashort wave on the recovery of neurological function and the expression of BDNF-TrkB after acute spinal cord injury.

Method: Totally 72 adult female SD rats were randomly divided into Sham group (24), SCI group (24) and USW group (24). The model of spinal cord injury was created by a modified Allen's method. The sham group underwent the laminectomy only with no impact injury of spinal cord. The USW group received a thermal ultrashort wave treatment with power of 11.58 W and treatment duration of 10 minutes, once a day. And the ultrashort wave treatment was carried out at 24 hours after SCI until the rats were sacrificed. The SCI group and the sham group received no ultrashort wave irradiation after surgery. The Basso, Beattie, and Bresnahan (BBB) scale was used to evaluate the hindlimb motor function at 1, 7, 14 and 21 days after SCI. Somatosensory evoked potentials(SEPs) and motor evoked potentials(MEPs) were also performed to detect the neural conduction at the same time. Immunohistochemistry method was used to examine the expression of BDNF and TrkB.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.04.003

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171851)

1 解放军南京总医院康复医学科,南京,210002; 2 南京医科大学第一附属医院康复医学中心; 3 解放军南京总医院神经内科; 4 通讯作者
作者简介:谢财忠,男,副主任医师; 收稿日期:2017-04-25

Result: The BBB scores was significantly increased in the USW group compared to the SCI group from 7 days to 21 days ($P<0.01$). The results of SEPs and MEPs showed that the recovery of neurological function in the USW group was improved more obviously compared with the SCI group after 7, 14, 21 d ($P<0.05$). The expression of BDNF-TrkB after 7, 14, 21d was higher in the USW group than those in the SCI group ($P<0.05$), and decreased as time went on.

Conclusion: Athermal ultrashort wave could promote the recovery of neurological functional after spinal cord injury, and the mechanism might be related to the increase of BDNF-TrkB expression after using ultrashort wave treatment in spinal cord damage zone.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, Jinling Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210002

Key word spinal cord injury; ultrashort wave; motor function; somatosensory evoked potentials; motor evoked potentials

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)具有非常高的致残率,可导致损伤节段以下运动、感觉及自主神经等功能障碍。急性脊髓损伤后所致的继发性损伤包括血管变化、炎症级联反应、自由基介导的脂质过氧化、代谢紊乱以及损伤区的离子失衡等^[1-4],这些因素可造成脊髓在更大程度和范围上的损伤。炎症反应是继发性脊髓损伤重要的病理过程^[5-6]。神经细胞在炎症因子的作用下发生大范围残端自切、胞体溶解以至死亡,导致神经功能不可逆性损害。炎症反应还引起受损局部的星形胶质细胞、小胶质细胞、胶质细胞前体细胞大量活化,分泌和表达GFAP、CSPGs等,引起受损脊髓组织胶质瘢痕形成,阻碍神经生长和再生^[7-8]。

超短波已经被广泛应用于临床各种疾病,并且取得了可喜的治疗效果。研究表明^[9],小剂量超短波能够调整机体的免疫系统、神经系统、血液循环系统和组织代谢等多种生物学过程,减轻或消除损伤对机体产生的病理反应过程,具有消炎、促进组织修复的作用。关于超短波在神经再生修复方面有研究显示^[10],小剂量超短波可以促进周围神经损伤中神经轴突的营养、再生及功能恢复。国内外报道了超短波可以促进脊髓损伤大鼠瘫痪后肢的功能恢复^[11]。近来有关超短波对SCI修复效应及作用机制的研究引起了许多学者的关注。本实验应用改良Allen法建立大鼠急性脊髓损伤模型,随后辅以小剂量超短波照射治疗,观察超短波对其运动功能、神经电生理恢复及损伤段脊髓脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达的影响,探讨超短波对脊髓损伤功能恢复作用及其机制,

为脊髓损伤的临床治疗提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与材料

10%水合氯醛,手术器械,注射器,NYU脊椎冲击损伤仪model I型(美国新泽西州立大学神经科学联合中心实验室提供,打击头直径2.5mm),UWM-02型超短波治疗仪(日本丸高),健康清洁级SD大鼠(南京总医院比较医学科实验动物中心提供),抗BDNF兔源单克隆抗体(美国Abcam公司),抗TrkB兔源多克隆抗体(美国Millipore公司),抗体稀释液(中杉金桥),HRP标记的鼠兔通用型二抗(Dako),PBS(福州迈新),DAB显色液(Dako),抗原修复液(福州迈新),Triton X-100(中杉金桥),全自动HE染色机(Dako,丹麦),Olympus BX41显微镜(Olympus,日本),图片采集仪设备(尼康,日本)。

1.2 实验动物分组

SPF级成年雌性SD大鼠[许可证号:SCXK沪2013-0016](上海西普尔-必凯实验动物有限公司),10周龄,体重 220 ± 20 g。按随机数字表法分为3组:假手术组(Sham组)、脊髓损伤组(SCI组)和超短波治疗组(USW组),每组24只。大鼠饲养于室温(22 ± 2)°C,湿度50%—60%,通风良好,自然昼夜规律的环境中,自由饮食。每组观察时相点为术后1d、7d、14d及21d,每时相点6只动物。

1.3 脊髓损伤模型制备

采用改良Allen法建立大鼠急性脊髓损伤模型^[12]。按0.33mL/100g 10%水合氯醛腹腔注射麻醉,俯卧位固定,碘伏消毒,铺无菌洞巾,以T10为中

心,沿正中切口,充分暴露T9—T11棘突,咬除T9—T11段棘突及两侧椎板,充分暴露T10及部分T9、T11段脊髓背侧硬膜,确保硬脊膜完整,采用NYU脊椎冲击损伤仪model I型(美国新泽西州立大学神经科学联合中心实验室提供,打击头直径2.5mm)自距硬脊膜25mm高处,自由垂直落下撞击T10段脊髓硬脊膜,撞击能量为25mm×10g,损伤直径为2.5mm。打击后大鼠身体痉挛性颤动,尾巴出现痉挛性摆动,双后肢及躯体回缩样扑动,双后肢呈弛缓性瘫痪,硬膜表面充血水肿,表明造模成功。无菌生理盐水冲洗伤口,用4—0号缝合线逐层缝合肌肉与皮肤,棉布巾覆盖保温,大鼠苏醒后放回笼中饲养。术毕,于后肢肌注青霉素G 20万U预防感染,连续给药3天。每日早晚人工挤压膀胱协助排尿,至形成反射性排尿为止。假手术组仅单纯咬除T9—T11段椎板、棘突,而不损伤脊髓。

1.4 超短波治疗

USW组大鼠在脊髓损伤造模后24h给予受损部位无热量超短波经皮照射治疗。治疗前先给大鼠排尿,然后将大鼠固定于自制的木制槽型装置,采用日本丸高UWM-02超短波治疗仪,两电极板对置于大鼠损伤区脊髓两侧,电极板与脊髓皮肤间隙2—3cm,选择第1档输出功率,约为11.58W,10min/次,1次/d,6次/周。共照射3周。SCI组不给予超短波治疗。

1.5 运动功能评定

采用国际常用的Basso- Beattie- Bresnahan (BBB)运动功能评分法^[13]。此方法主要反映大鼠的综合运动功能,包括后肢关节活动的数目和范围,负重能力及前后肢协调性,前后爪和尾部的活动情况,能较精确地反映后肢功能情况。评分前先排空大鼠的膀胱,然后将大鼠放置于地面上,观察记录其后肢的行走及肢体活动。术前及术后1d、7d、14d及21d进行评分,满分21分,后肢全瘫为0分。评定时间为上午9:00开始,采用双盲法,由经培训后的2人分别独立完成。

1.6 体感诱发电位(SEPs)和运动诱发电位(MEPs)的测定

大鼠在术前及术后1d、7d、14d及21d采用Key-point肌电图/诱发电位仪(丹麦Dantec公司)分别进

行SEPs和MEPs检查^[14—16]。大鼠经10%水合氯醛腹腔注射麻醉后,采用5根针式电极,于大鼠右踝部内后方胫后神经处放置主刺激电极,临近跟腱处放置参考刺激电极;大鼠头皮CZ处(即以鼻根至枕骨粗隆的连线为中线再做两外耳孔的连线)放置记录主电极,记录参考电极置于鼻根皮下;鼠尾根部皮下接地线。给予直流方波脉冲电流,波宽0.2ms,频率2Hz,强度0.5—1.5mA,以足趾出现明显抽动为宜,时间为20ms,叠加次数为200次。每次测试至少重复刺激3次以获得稳定的波形。记录其P1、N1波潜伏期和P1、N1波幅的变化以备后续分析。见图1。

随后进行运动诱发电位检测。将记录主电极置于大鼠右后肢腓肠肌肌腹中部以记录复合肌肉动作电位(CMAP),记录参考电极置于其肌腱下方邻近跟腱处,接地针电极置于鼠尾部皮下。经颅磁刺激使用MagPro型磁刺激仪(丹麦Dantec公司)和C-100型圆形线圈,外径110mm,内径20mm,圈数14,脉冲频率1—15Hz,磁场强度0.1—1.0T。将经颅磁刺激线圈聚焦点置于大鼠头部Cz处附近,根据大鼠对刺激的反应适当调整线圈位置,以达最佳刺激效果。刺激强度为最大输出的40%—60%,检测时程0.20ms。每次测试至少重复刺激3次以获得稳定的波形。见图2。

图1 大鼠麻醉后接受SEPs检查



图2 大鼠麻醉后接受MEPs检查



1.7 取材及切片制备

USW组和SCI组大鼠分别于1d、7d、14d及21d分不同批次各取材处死6只大鼠,用10%水合氯醛腹腔内注射麻醉,动物麻醉后断头,排空血液,打开暴露脊髓,剪取损伤区近尾端L2—L5段脊髓组织,置于10%中性甲醛中固定备用。

1.8 免疫组织化学法检测BDNF

常规脱水、石蜡包埋、连续切片,切片厚度4μm。每组选取脊髓组织切片各5张,采用BDNF和TrkB试剂盒行免疫组化染色,按试剂盒说明书进行

操作,中性树脂封片保存。显微镜下(400×)观察阳性细胞数,并拍照。

1.9 统计学分析

采用IBM SPSS 20.0统计软件包进行统计分析,数据以均数±标准差表示。所有数据均经软件检验呈正态性分布且方差齐性。组间比较采用单因素方差分析,再采用post-hoc检验进行两两比较,组内比较采用配对 t 检验,以 $P<0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 一般情况

本实验期间死亡4只大鼠,SCI组因做电生理检查时麻醉过量死亡1只,因尿路感染死亡2只;USW组因做电生理检查时麻醉过量死亡1只。实验期间排除4只大鼠,SCI组因下肢咬断影响评估结果排除2只,USW组因下肢咬伤影响评估结果排除1只,sham组因手术误伤脊髓致下肢轻瘫痪排除1只大鼠。其余大鼠均存活至取材,各组死亡及排除大鼠于实验中随时补齐。

全部大鼠打击后可见双后肢及躯体回缩样颤动,鼠尾痉挛性摆动,双后肢呈弛缓性瘫痪,脊髓打击部位可见硬膜表面充血、水肿。大鼠苏醒后,静卧少动,后肢感觉迟钝、运动功能丧失,依靠前肢拖行,食欲减退,下腹部膨隆,尿失禁或膀胱发生尿潴留。

2.2 BBB评分情况

术前正常大鼠下肢运动功能BBB评分均为21分。Sham组大鼠术后各时间点BBB评分均为21分。SCI组和USW组术后1d大鼠后肢均呈弛缓性瘫痪,爬行动作完全依靠前肢运动完成,BBB评分均为0—1分,两组BBB评分比较差异无显著性意义($P>0.05$)。随着时间延长,SCI组和USW组大鼠BBB评分均有不同程度增加,但USW组较SCI组增加明显,各时相点差异有显著性意义($P<0.01$),说明超短波可以在一定程度上提高脊髓损伤后肢运动功能恢复程度。结果见表1。

2.3 各时相点大鼠SEPs变化情况

SCI组和USW组大鼠在1d与Sham组比较,SEPs波形分化不清、波幅显著降低、潜伏期显著延长,各时相点P1、N1的潜伏期均有显著性延长($P<0.05$);在7d、14d及21d,USW组较SCI组P1、N1的潜伏期均明

显缩短($P<0.05$)。SCI组和USW组各时相点P1、N1的波幅较Sham组均有明显减小,差异有显著性意义($P<0.05$);USW组较SCI组P1、N1的波幅均明显增大,各时相点差异均有显著性意义($P<0.05$)。说明,脊髓损伤后早期应用超短波治疗,可能有利于脊髓上行传导通路的恢复。结果见表2。

2.4 各时相点大鼠MEPs变化情况

Sham组大鼠术后各时相点潜伏期和波幅较术前均变化不明显($P>0.05$)。脊髓损伤后大鼠MEPs波形分化不清甚至波形消失,随着时间延长,SEPs波形逐渐呈现改善趋势,潜伏期逐渐缩短、波幅逐渐增加,各时相点差异有显著性意义($P<0.01$)。在7d、14d及21d,USW组较SCI组MEPs潜伏期均明显缩短($P<0.05$),USW组较SCI组波幅均显著增大($P<0.05$)。见表3。说明,脊髓损伤后早期应用超短波治疗,可能有利于脊髓下行传导通路的恢复。

表1 三组不同时间点后肢BBB评分结果 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	1d	7d	14d	21d
Sham组	21.00±0.00	21.00±0.00	21.00±0.00	21.00±0.00
SCI组	0.50±0.55	3.83±1.17	5.83±1.17	6.50±1.38
USW组	0.67±0.52	6.33±0.52	8.50±1.05	11.00±0.89
t	0.294	22.959	17.297	45.000
P	0.599 ^①	0.001 ^①	0.002 ^①	0.000 ^①

注:①USW组与SCI组比较的统计值

表2 伤后各时相点两组大鼠SEPs检测结果 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	1d	7d	14d	21d
Sham组				
P1				
潜伏期(ms)	21.70±1.53	19.57±1.11	18.47±0.94	17.23±1.09
波幅(mV)	2.20±0.14	2.40±0.14	2.60±0.09	2.70±0.09
N1				
潜伏期(ms)	46.67±1.18	44.72±0.77	43.10±1.02	42.72±1.21
波幅(mV)	2.26±0.16	2.41±0.18	2.60±0.09	2.70±0.10
SCI组				
P1				
潜伏期(ms)	49.53±2.77	47.81±2.26	45.07±2.83	42.12±2.37
波幅(mV)	0.26±0.11	0.41±0.15	0.61±0.15	0.76±0.11
N1				
潜伏期(ms)	66.34±1.32	64.12±0.96	61.55±1.82	57.36±1.71
波幅(mV)	0.49±0.08	0.55±0.08	0.62±0.07	0.76±0.13
USW组				
P1				
潜伏期(ms)	49.69±2.65	41.45±2.07	38.60±1.98	34.52±2.01
波幅(mV)	0.26±0.11	0.90±0.14	1.26±0.19	1.48±0.14
N1				
潜伏期(ms)	66.54±1.29	60.91±1.72	56.52±2.04	53.35±1.21
波幅(mV)	0.50±0.07	0.72±0.15	1.48±0.14	1.28±0.23

表3 两组伤后各时相点各组大鼠MEPs检测结果($\bar{x}\pm s$,n=6)

组别	1d	7d	14d	21d
Sham组				
潜伏期(ms)	7.60±0.27	7.42±0.48	6.53±0.28	6.37±0.35
波幅(mV)	39.15±1.96	40.45±1.86	41.36±2.38	42.08±2.07
SCI组				
潜伏期(ms)	-	22.35±2.32	17.93±1.40	14.52±1.40
波幅(mV)	-	0.34±0.13	1.38±0.16	2.04±0.27
USW组				
潜伏期(ms)	-	16.03±1.65	13.05±1.40	9.82±1.28
波幅(mV)	-	0.79±0.15	2.97±0.51	3.85±0.62

2.5 大鼠SCI后不同时间点脊髓组织中BDNF和TrkB的表达情况

SCI组与USW组各时点BDNF和TrkB免疫组织化学染色(×400)阳性细胞数量见表4。两组大鼠脊髓损伤后1d天仅有少量BDNF和TrkB阳性细胞表达且染色淡,USW组与SCI组比较差异无显著性意义($P>0.05$);以后逐渐增多,7d时可能达到高峰,BDNF和TrkB免疫组织化学染色阳性细胞数最多,着色深,两组差异最明显($P<0.01$);随后逐渐下降,SCI组21d下降至低于初始水平,而USW组可能仍维持较高水平,USW组明显高于SCI组($P<0.05$),说明脊髓损伤后尽早行超短波治疗可以上调BDNF和TrkB的表达。两组各时点BDNF表达见图3—5。

图3 USW组与SCI组术后不同时间BDNF表达 (免疫组织化学染色,×400)

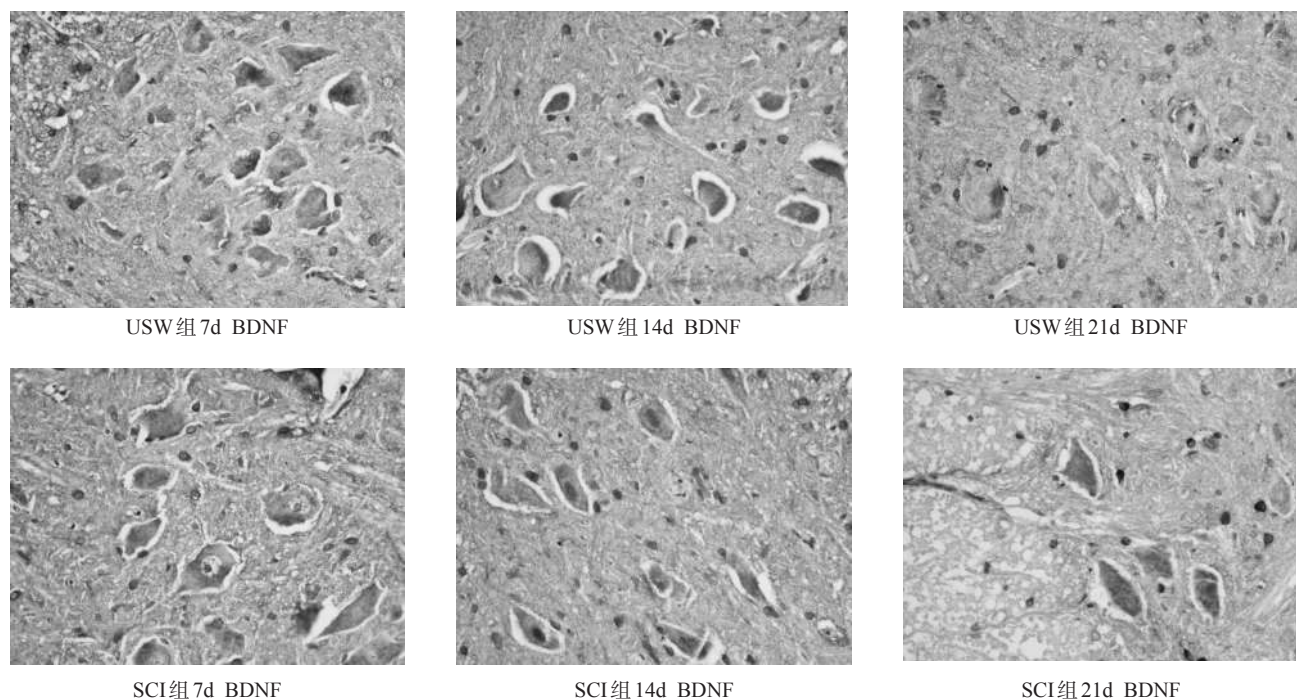


图4 脊髓损伤术后1d BDNF表达(免疫组织化学染色,×400)

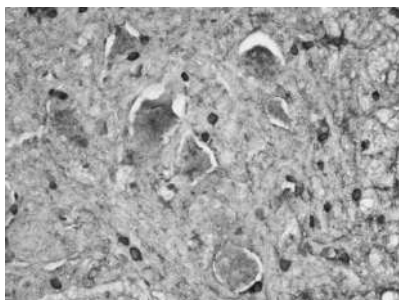
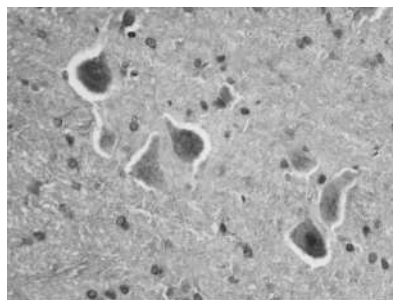


图5 正常大鼠BDNF表达 (免疫组织化学染色,×400)



3 讨论

自20世纪80年代证明脊髓可塑性后,SCI治疗由神经保护转向促进神经再生。由于损伤后脊髓中的微环境不利于神经细胞再生、轴突生长和新突触形成,即便最先进的组织再生工程技术与细胞移植技术均未能很好地实现脊髓组织的修复。当前临床上对于SCI的治疗主要是,早期通过外科手术解除损伤对脊髓的压迫合并早期(伤后8h内)应用大剂量甲基强的松龙等糖皮质激素来增加脊髓抗损伤的能力^[17],恢复期通过神经营养因子、重复经颅磁刺激、电刺激、康复训练等手段,甚至尝试细胞移植。近些年,虽然手术方法不断改进、新药物不断出现,但是治疗效果并不显著。目前脊髓损伤的修复主要是保护残存或不完全损伤的神经细胞、减轻继发性损害、消除抑制因素和促进神经再生能力^[18-19],治疗正处于多途径多学科探索阶段。

超短波已经被广泛应用于临床各科,并且取得了可喜的治疗效果。超短波对生物体的生理作用可分为热与非热两种效应^[20]。生物体(动物和人体)组织中含有大量水分子、离子以及带电荷的蛋白质分子,具有导体和电容体特性。超短波治疗时,带电粒子在高频电场中急剧振荡和旋转,与周围媒介发生摩擦,产生传导电流。生物体中的肌腱、韧带、骨骼、皮肤等组织具有电介质特性,在超短波电场中转化成偶极子,电荷偏移取向运动,随电场正负变化急剧旋转和高速摆动,产生位移电流。当这两种电流足够大时,产生热效应;当两种电流不足以产生热效应时,离子、带电胶体、偶极子仍发生振动和转动,这种变化也能改变组织的物理化学性质,即非热效应。临床和动物研究证实^[9-10],小剂量超短波对外周神经的营养、再生及功能恢复有效。本实验中,大鼠的行为学检测可见,超短波治疗可提高BBB评分,从1周起出现显著性差异($P<0.05$),且趋势逐渐增加。提示超短波治疗可促进神经功能恢复。从SCI后1周起,USW组和SCI组大鼠的SEPs和MEPs潜伏期和波幅均发生明显改善($P<0.05$),其中USW组SEPs、MEPs潜伏期的恢复程度和波幅的恢复程度均较SCI组好,各时间点均有显著性意义($P<0.05$)。超短波有抑制炎症反应改善神经功能的机制与促进脊髓传导通路修复和优化。其机制可能为无热量超

短波提供膜脂、膜蛋白的侧向迁移、旋转、伸缩运动和左右摆动等能量,改变脊髓神经元及其周围组织细胞膜上的某些离子通道或蛋白通道,使细胞的新陈代谢加强,能加速水肿的吸收和消除无菌性炎症,促进脊髓传导束功能恢复。另外,无热量超短波还可引起小动脉及毛细血管扩张,血流速度加快,组织供氧及营养供给增强,吞噬细胞的吞噬功能增强,使代谢废物及诱发炎症的化学介质清除加快,有效地减少正常临界神经组织的破坏。

SCI后脊髓内微环境会发生一系列变化,其中有些变化对脊髓继发性损伤或神经再生有利,有些则起抑制作用导致脊髓存活和再生失败。调整SCI后局部微环境促进损伤轴突再生和神经功能恢复已成为当前研究的重要方向。微环境中的有利因子包括神经生长因子、脑源性神经生长因子、神经营养因子-3、神经营养因子-4、神经生长相关蛋白等。在脊髓再生微环境中,BDNF是一种重要的感觉和运动神经元营养因子,它对神经元的生存、分化、生长和维持神经元正常的生理功能起关键作用,而且还能够抵抗损伤性刺激,保护神经元对抗神经毒性物质、局部缺血和氧化等各种损伤,保护缺血、缺氧的神经元,防止内源或外源因素导致的细胞凋亡,刺激诱导轴突再生以及促进神经通路修复^[21-22]。SCI后BDNF可以通过神经组织自分泌、受伤神经周围组织和神经组织所支配的靶组织分泌3种模式来逆向营养受伤神经组织,在脊髓微环境中发挥促进轴突生长、突触重构、减轻神经元继发性损伤等有利作用^[23-24]。研究发现^[25],在损伤脊髓部位的BDNF表达会相应上调,并能够提高受损脊髓内运动与感觉神经元的存活率,促进脊髓内神经元的再生与修复。文献报道^[26],BDNF通过与其受体酪氨酸蛋白激酶B(tyrosine protein kinase B, TrkB)结合,启动众多信号通路传导,发挥其促进神经功能的作用。本研究结果发现,USW组BDNF阳性表达较SCI组明显高,且各时间点均有显著性意义($P<0.05$),其中以1—2周时最为明显,2周以后差异趋势逐渐减小。在本实验中,USW组中的TrkB含量也一直处于比SCI组高的水平,各时间点均有显著性意义($P<0.05$)。以上结果提示,超短波能在一定程度上上调内源性BDNF的合成增加或者转运增加,促进局部

运动和感觉神经元的存活和修复或轴突生长,阻止神经元死亡。

4 结论

本研究从动物实验角度初步观察了超短波在脊髓损伤神经元保护、生长和修复方面的活性作用,为进一步研究超短波的作用机制提供了基础,也为超短波应用于临床辅助治疗脊髓损伤提供实验基础和理论依据。

参考文献

- [1] Alizadeh A, Karimi-Abdolrezaee S. Microenvironmental regulation of oligodendrocyte replacement and remyelination in spinal cord injury[J]. *J Physiol*, 2016, 594(13): 3539—3552.
- [2] Hall ED. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: a propensity score-matched cohort study from a canadian multi-center spinal cord injury registry[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33: 972—974.
- [3] Doring A, Sloka S, Lau L, et al. Stimulation of monocytes, macrophages, and microglia by amphotericin B and macrophage colony-stimulating factor promotes remyelination[J]. *J Neurosci*, 2015, 35: 1136—1148.
- [4] Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Myelin damage and repair in pathologic CNS: challenges and prospects[J]. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8: 35.
- [5] Rittchen S, Boyd A, Burns A, et al. Myelin repair in vivo is increased by targeting oligodendrocyte precursor cells with nanoparticles encapsulating leukaemia inhibitory factor (LIF) [J]. *Biomaterials*, 2015, 56: 78—85.
- [6] 郑晶晶, 姚安会, 刘芳芳, 等. 小鼠脊髓损伤早期不同炎症因子的表达变化[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 28(4): 391—394.
- [7] Lampron A, Larochelle A, Laflamme N, et al. Inefficient clearance of myelin debris by microglia impairs remyelinating processes[J]. *J Exp Med*, 2015, 212: 481—495.
- [8] Poliani PL, Wang Y, Fontana E, et al. TREM2 sustains microglial expansion during aging and response to demyelination[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125: 2161—2170.
- [9] 乔鸿飞, 段虹昊, 张巧俊, 等. 超短波对糖尿病大鼠创面愈合的影响[J]. *中国康复*, 2014, 29(5): 347—349.
- [10] 崔豫. 超短波治疗病毒引起的周围神经损伤后疼痛的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2006, 9(5): 146.
- [11] 万欲琴, 孙师, 赵利娜, 等. 小剂量超短波治疗对大鼠脊髓损伤后炎症反应及水肿的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(2): 150—155.
- [12] All AH, Bazley FA, Gupta S, et al. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors aid in functional recovery of sensory pathways following contusive spinal cord injury[J]. *PLOS ONE*, 2012, 7(10): 1—11.
- [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] 张雪青, 韩璐, 武俏丽, 等. 大鼠脊髓损伤的感觉及运动传导通路的电生理学检测[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8(3): 230—232.
- [15] 马文静, 王鸿勋, 孙乃祥, 等. TMS-MEP 评价大鼠脊髓损伤后运动功能障碍程度的研究[J]. *中国法医学杂志*, 2014, 29(2): 104—108.
- [16] Vahabzadeh-Hagh AM, Muller PA, Pascual-Leone A, et al. Measures of Cortical Inhibition by Paired-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation in Anesthetized Rats[J]. *J Neurophysiol*, 2011, 105: 615—624.
- [17] Squair JW, West CR, Krassioukov AV. Neuroprotection, plasticity manipulation, and regenerative strategies to improve cardiovascular function following spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32: 609—621.
- [18] Evaniew N, Belley EP, Fallah N, et al. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33: 468—481.
- [19] Mukhamedshina YO, Garanina EE, Masgutova GA, et al. Assessment of glial scar, tissue sparing, behavioral recovery and axonal regeneration following acute transplantation of genetically modified human umbilical cord blood cells in a rat model of spinal cord contusion[J]. *PloS ONE*, 2016, 11(3): 1—16.
- [20] 赖志光. 超短波理疗辅助治疗小儿支气管肺炎的疗效观察[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(5): 246—247.
- [21] Weishaupt N, Blesch A, Fouad K. BDNF: the career of a multifaceted neurotrophin in spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2012, 238(2): 254—264.
- [22] He BL, Ba YC, Wang XY, et al. BDNF expression with functional improvement in transected spinal cord treated with neural stem cells in adult rats[J]. *Neuropeptides*, 2013, 47: 1—7.
- [23] Rothman SM, Mattson MP. Activity-dependent, stress-responsive BDNF signaling and the quest for optimal brain health and resilience throughout the lifespan[J]. *Neuroscience*, 2012.
- [24] Lu P, Blesch A, Graham L, et al. Motor axonal regeneration after partial and complete spinal cord transection[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(24): 8208—8218.
- [25] Ikeda O., Murakami M., Ino H., et al. Acute up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression resulting from experimentally induced injury in the rat spinal cord[J]. *Acta Neuropathol*, 2001, 102(3): 239—245.
- [26] Mantilla CB, Gransee HM, Zhan WZ. Motoneuron BDNF/TrkB signaling enhances functional recovery after cervical spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2013, 247: 101—109.