

超早期和早期运动训练对脑梗死大鼠神经功能恢复的影响及机制*

张青杰¹ 胡昔权^{1,2} 张丽颖¹ 罗 婧¹ 郑海清¹

摘要

目的:探讨超早期和早期运动训练对脑梗死急性期大鼠神经功能恢复的影响及梗死边缘区皮质神经细胞坏死及凋亡在其中的作用。

方法:将成年雄性SD大鼠104只,采用改良Zea-Longa线栓法制作左侧大脑中动脉阻塞再灌注模型,随机分为5组:超早期训练组(31只)、早期训练组(22只)、超早期对照组(23只)、早期对照组(23只)、假手术组(5只)。训练组大鼠分别于术后24h、48h开始每天予以跑笼运动训练;对照组和假手术组大鼠置于普通笼内饲养,不予以任何针对性训练。各组大鼠在造模术后24h、运动训练前和运动训练第14d分别进行神经功能评分。训练3d后检测脑组织含水量,训练14d后检测梗死体积并采用尼氏染色、TUNEL法分别观察脑皮质梗死边缘区细胞坏死、凋亡的情况。

结果:随机分组后,超早期训练组的死亡率高于早期训练组的死亡率(41.94% vs 18.18%)。训练第14d,早期训练组的mNSS评分均明显优于其对照组($P<0.05$);早期组(训练组-对照组)mNSS评分差值与超早期组mNSS评分差值之间比较有显著性差异($P<0.05$)。训练3d后,超早期训练组的脑组织含水量较其对照组明显增加($P<0.05$);早期训练组的脑组织含水量较其对照组无明显差异($P>0.05$)。训练14d后,超早期训练组的脑梗死体积与其对照组比较无明显差异($P>0.05$);早期训练组的脑梗死体积均明显小于其对照组($P<0.05$);各训练组与相应的对照组梗死体积的比值示早期组小于超早期组($P<0.05$)。超早期训练组梗死边缘区的神经细胞数量、TUNEL阳性细胞数与其对照组相比无明显差异($P>0.05$);早期训练组梗死边缘区的神经细胞数量明显多于其对照组($P<0.05$),TUNEL阳性细胞数较其对照组明显减少($P<0.05$)。

结论:早期运动训练与超早期运动训练相比,可以显著改善急性脑梗死大鼠的神经功能,其机制可能与减少梗死边缘区神经细胞的坏死与凋亡有关。

关键词 脑梗死;运动训练;时间窗;细胞坏死;凋亡

中图分类号:R493.R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2018)-09-1013-06

Effects and mechanism of very early and early exercise training on the recovery of neural function in rats with acute cerebral infarction/ZHANG Qingjie, HU Xiquan, ZHANG Liying, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 33(9): 1013—1018

Abstract

Objective: To investigate effects of very early and early exercise training on neurological function and the role of neural necrosis and apoptosis in cortex of peri-infarct region in rats with acute cerebral infarction.

Method: A total of 104 male Sprague-Dawley(SD) rats after transient left middle cerebral artery occlusion(tM-CAO) were randomly divided into five groups: very early exercise group(31 rats), early exercise group(22 rats), very early control group(23 rats), early control group (23 rats), sham-operated group(5 rats). Exercise group were exposed to the wheel running from 24h, 48h after stroke respectively. The control group and sham

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.09.002

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81672261);广东省科技计划项目(2011B060300013)

1 中山大学附属第三医院康复医学科,广州,510630; 2 通讯作者

作者简介:张青杰,女,硕士,住院医师(现工作单位:深圳市儿童医院); 收稿日期:2018-07-04

group were fed in cages with no any special training exercise. The neurological functions were tested by modified neurological severity scores (mNSS) at 24h after tMCAO, before training and 14d after training exercise. The rats in each group were sacrificed at 24h after tMCAO and 3d,14d after training exercise. The brain water content and the infarction volumes were calculated. And the neural necrosis, apoptosis in the peri-infarction region were observed through Nissl staining and TUNEL method.

Result: After random grouping, the mortality rate in the very early exercise training group was higher than that in the early exercise training group (41.94% vs 18.18%). The rats in early exercise group showed significantly better neurological function than corresponding control group ($P<0.05$). The values of difference mNSS score (exercise group-control group) in early group was significantly different that in very early group ($P<0.05$). After 3 days exercise, the brain water content of rats in very early exercise group was significantly more than corresponding control group ($P<0.05$). Early exercise group was not significantly different that corresponding control group ($P>0.05$). After 14 days exercise, the infarction volumes of rats in very early exercise group was not significantly different compared with corresponding control group ($P>0.05$). The infarction volumes of rats in early exercise group was significantly less than corresponding control group ($P<0.05$). The values of relative infarct volume in early exercise group was lower than that in very early exercise group ($P<0.05$). Both the Nissl staining and the TUNEL results showed that very early exercise group was not significantly different with that of corresponding control group ($P>0.05$), while the number of neural cells of early exercise group was much more than that of corresponding control group ($P<0.05$). and the number of TUNEL positive cells of early exercise group was much less than that of corresponding control group ($P<0.05$).

Conclusion: Early exercise training, compared with very early exercise training, can significantly improve the neurological function of rats with acute cerebral infarction. The mechanism may be associated with the reduction of necrosis and apoptosis of in cortex of peri-infarct region.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510630

Key word cerebral infarction; exercise training; the time window; neural necrosis; apoptosis

脑梗死是导致神经功能障碍和残疾的主要原因之一,研究表明,运动训练能够促进脑梗死后的运动功能的恢复,降低致残率^[1]。然而,运动训练具体的介入时间尚未明确。有研究表明,超早期(症状发生 24h 内)开始运动有利于脑梗死后神经功能的恢复^[2-4]。也有研究报道,脑梗死大鼠过早开始康复训练,会增加细胞凋亡,加剧炎症反应,扩大脑缺血再灌注相关的组织损伤,不利于神经功能的恢复^[5]。脑梗死引发一系列复杂的病理生理过程,其中神经细胞坏死和凋亡在神经功能的损伤与修复中起重要作用^[6]。本研究通过观察超早期和早期运动训练对脑梗死急性期大鼠神经功能恢复、脑水肿及梗死边缘区皮质神经细胞坏死及凋亡的影响,探讨脑梗死后运动训练最佳介入时间。

1 材料与方法

1.1 动物模型制备与分组

1.1.1 实验动物:SPF级成年雄性 SD雄性大鼠104只,2—3月龄,体重240—260g,购于广东中医院大学医学实验动物中心[许可证号 SCXK(粤)2013-0034]。实验过程中动物的饲养及处置遵循动物保护、动物福利和国家实验动物伦理的相关规定。

1.1.2 动物模型制备:以3.5%水合氯醛(350mg/kg体重)行腹腔注射麻醉,参照Zea-Longa线栓法^[7]做大鼠左侧大脑中动脉阻塞再灌注(transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO)模型,使用线栓插入大脑中动脉,阻断血流90min后拔出线栓,使血管再灌注。麻醉后只暴露、分离血管与神经,不以栓线阻断左侧大脑中动脉血流。

1.1.3 入组标准:剔除麻醉及手术意外死亡的大鼠,并遵循原则补充,于tMCAO术后24h采用改良神经损伤程度评分神经功能评分(modified neurological severity scores, mNSS)^[8]评分进行神经功能评分。该评分方法包括运动功能测试、感觉功能测试、

平衡能力和反射缺失与异常运动4部分,每部分又分为若干小项,总计18分。总分1—6分为轻度损伤,7—12分为中度损伤,13—18分为重度损伤。选取中度损伤大鼠纳入本研究。

1.1.4 随机分组:将符合入组标准的脑梗死大鼠104只,按电脑随机数字表法随机分为5组:超早期训练组(31只,死亡13只)、早期训练组(22只,死亡4只)、超早期对照组(23只,死亡5只)、早期对照组(23只,死亡5只),假手术组(5只,无死亡)。

1.2 运动训练方法

本实验采用自主研发的实验动物跑笼训练器进行运动训练^[9]。实验动物跑笼直径20cm,长度40cm,跑笼由电动马达带动,可通过控制器设定转速、时间及路程。

超早期训练组、早期训练组大鼠分别从tMCAO术后24h、48h开始进行跑笼训练,此阶段训练量随着时间逐渐增加,初始转速为3r/min;训练第3d训练量增加为5r/min;训练第7d训练量增加为10r/min;以训练上均为每天2次,每次训练20min,共训练14d,对照组及假手术组大鼠则置于普通笼内饲养,除自由饮水、进食、活动外,不予以任何针对性训练。

1.3 大鼠神经功能评定

分别于造模术后24h、训练前、训练后第14d采用mNSS评分进行神经功能评分。

1.4 取材

在相应时间点进行神经功能评分后,以水合氯醛(350mg/kg体重)腹腔注射麻醉小鼠,开胸暴露心脏,在心尖偏左处的左心室插管至升主动脉,止血钳将心脏与针头固定,剪开右心耳,快速滴注4℃生理盐水200—250ml冲洗血管,再用4℃的4%多聚甲醛100—150ml心脏灌注,然后断头取脑。将取好的脑组织于4%多聚甲醛中固定,经蔗糖溶液中梯度脱水、包埋后置于Leica冷冻切片机由额叶至枕部前后顺序连续冠状冰冻切片,片厚4—6μm。

1.5 大鼠脑组织含水量测定

干湿重法测定脑组织含水量^[10]。将大鼠断头完整取脑,切除前部的嗅球和后部的小脑和脑干,将大鼠脑组织正中矢状面切分左右两侧大脑半球。用电子分析天平(精确度0.0001g)分别称取左右两侧大

脑半球湿重后,放入恒温电热干燥箱中110℃烘烤48h至恒重,再称干重,脑含水量(%)=(湿重-干重)/湿重×100%。

1.6 脑梗死体积测定

每个脑组织,从5个冠状脑组织切块切片中各取1张切片行尼氏染色。解剖显微镜下观察并拍片。应用Image-Pro Plus 6.0图像分析软件分析计算每张切片梗死面积。每一组织块的梗死体积=切片梗死面积×组织块厚度(2mm),5个组织块梗死体积之和即为该脑组织的梗死体积。为了减少脑水肿对梗死体积的影响,梗死体积表示为:梗死体积(%)=左侧半球梗死体积/右侧半球体积×100%^[11]。

1.7 尼氏染色

冰冻切片于0.01M PBS中水化10min,置于0.1%焦油紫染液中37℃染色5—6min;双蒸水冲洗1min×3次,70%酒精浸泡3min;95%酒精浸泡3min;100%酒精浸泡1min×3次,二甲苯透明,中性树胶封片。每只动物取3张切片,置于正置显微镜下观察,每张切片在高倍镜下(×400)随机取3个视野拍照,使用Image-Pro Plus 6.0软件对神经元进行计数。

1.8 TUNEL检测

应用罗氏TUNEL(terminal de-oxynucleotidyl transferase mediated dUTP nickend labing,末端脱氧核苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记)凋亡细胞检测试剂盒,按照试剂盒说明书操作。绿色荧光为凋亡信号。采用Image-ProPlus6.0软件计数阳性细胞。

1.9 统计学分析

采用SPSS22.0统计软件进行统计学分析,所得数据以均数±标准差表示,各组数值均经正态性及方差齐性检验,采用两独立样本t检验以及单因素方差分析的统计学方法分析。显著性水平α=0.05。

2 结果

2.1 各组大鼠死亡率统计

将符合入组的MCAO大鼠进行随机分组后,统计各组大鼠取材前死亡率。各组死亡率(%)=存活大鼠数量/入组大鼠总数×100%。超早期训练组的死亡率高于早期训练组的死亡率(41.94% vs 18.18%)。

2.2 各组大鼠造模后 mNSS 评分结果

假手术组大鼠 mNSS 评为 0 分,说明假手术组无神经功能损害。造模术后 24h 及训练前各组大鼠的 mNSS 评分并无差异。训练第 14 天,超早期训练组的 mNSS 评分与其对照组相比无显著性差异 ($P>0.05$);早期训练组的 mNSS 评分均明显优于其对照组 ($P<0.05$),见表 1。比较训练前超早期组(训练组-对照组)mNSS 评分差值与早期组 mNSS 评分差值无差异 ($P>0.05$);训练第 14d,超早期组 mNSS 评分差值与早期组评分差值比较有显著性差异 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 大鼠脑组织含水量测定结果

训练 3d 后,将各组大鼠取材,超早期训练组的脑组织含水量较其对照组明显增加 ($P<0.05$),早期训练组的脑组织含水量较其对照组无增加 ($P>0.05$),见表 3。

2.4 脑梗死体积测定结果

表 1 各组脑梗死大鼠 mNSS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	动物数(只)	术后 24h	训练前	训练 14d
超早期对照组	9	9.83±1.00	9.83±1.00	5.20±1.2
超早期训练组	9	9.75±0.97	9.75±0.97	4.90±0.92
早期对照组	9	9.58±0.98	9.48±0.90	5.05±0.90
早期训练组	9	9.79±0.84	9.55±0.92	3.50±0.87 ^①

注:与早期对照组比较,① $P<0.05$ 。

表 3 各组脑梗死大鼠训练 3d 脑组织含水量和 14d 脑梗死体积的比较 ($\bar{x}\pm s$, %, n=9)

组别	训练 3d 脑组织含水量	训练 14d 脑梗死体积
超早期对照组	72.05±0.50	78.60±7.43
超早期训练组	73.26±0.37 ^①	77.98±5.68
早期对照组	71.92±0.46	77.69±6.02
早期训练组	71.88±0.24	68.20±7.03 ^①

注:与超早期对照组比较① $P<0.05$ 。

训练第 14d,超早期训练组的脑梗死体积与其对照组相比无显著性差异 ($P>0.05$),早期训练组的脑梗死体积均明显小于其对照组 ($P<0.05$),见表 3。训练组与相应的对照组梗死体积的比值显示早期组 (0.86 ± 0.17) 小于超早期组 (1.07 ± 0.12),有显著性差异 ($P<0.05$)。

2.5 大鼠皮质梗死边缘区尼氏染色结果

超早期训练组梗死边缘区的神经细胞数量与其对照组相比无显著性差异 ($P>0.05$)。早期训练组梗死边缘区的神经细胞数量明显多于其对照组,有显著性差异 ($P<0.05$),见图 1,表 4。

2.6 大鼠皮质梗死边缘区 TUNEL 检测结果

超早期训练组梗死边缘区的 TUNEL 阳性细胞数量与其对照组相比无显著性差异 ($P>0.05$);早期训练组 TUNEL 阳性细胞数较其对照组明显减少,有显著性差异 ($P<0.05$)。见图 2,表 4。

表 2 各组脑梗死大鼠 mNSS 评分差值比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	动物数(只)	训练前	训练 14d
超早期组	9	0.51±0.22	-4.83±1.00
早期组	9	0.65±0.37	-6.25±0.97 ^①

注:与超早期组比较,① $P<0.05$ 。

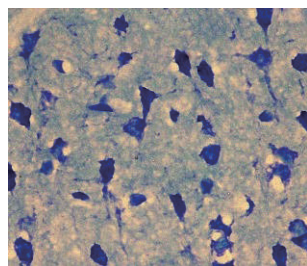
表 4 各组脑梗死大鼠训练 14d 脑梗边缘区神经细胞与 TUNEL 阳性细胞数量的比较 ($\bar{x}\pm s$, n=9)

组别	神经细胞数量	TUNEL 阳性细胞数量
超早期对照组	36.92±3.13	45.55±2.20
超早期训练组	38.57±2.85	44.68±2.14
早期对照组	38.26±2.57	44.08±1.68
早期训练组	42.35±1.85 ^①	36.42±1.37 ^①

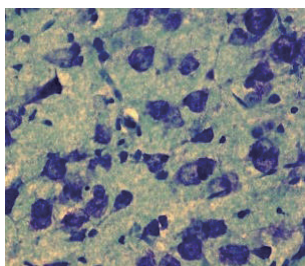
①与早期对照组比较 $P<0.05$ 。

图 1 脑梗死大鼠梗死边缘区尼氏染色结果

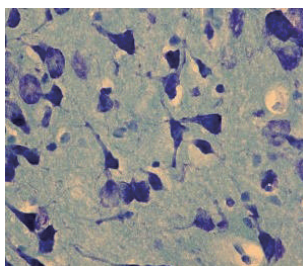
(×400)



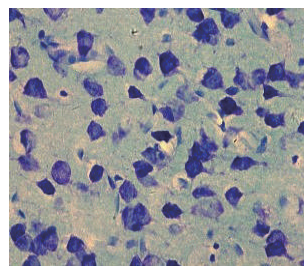
超早期对照组



超早期训练组



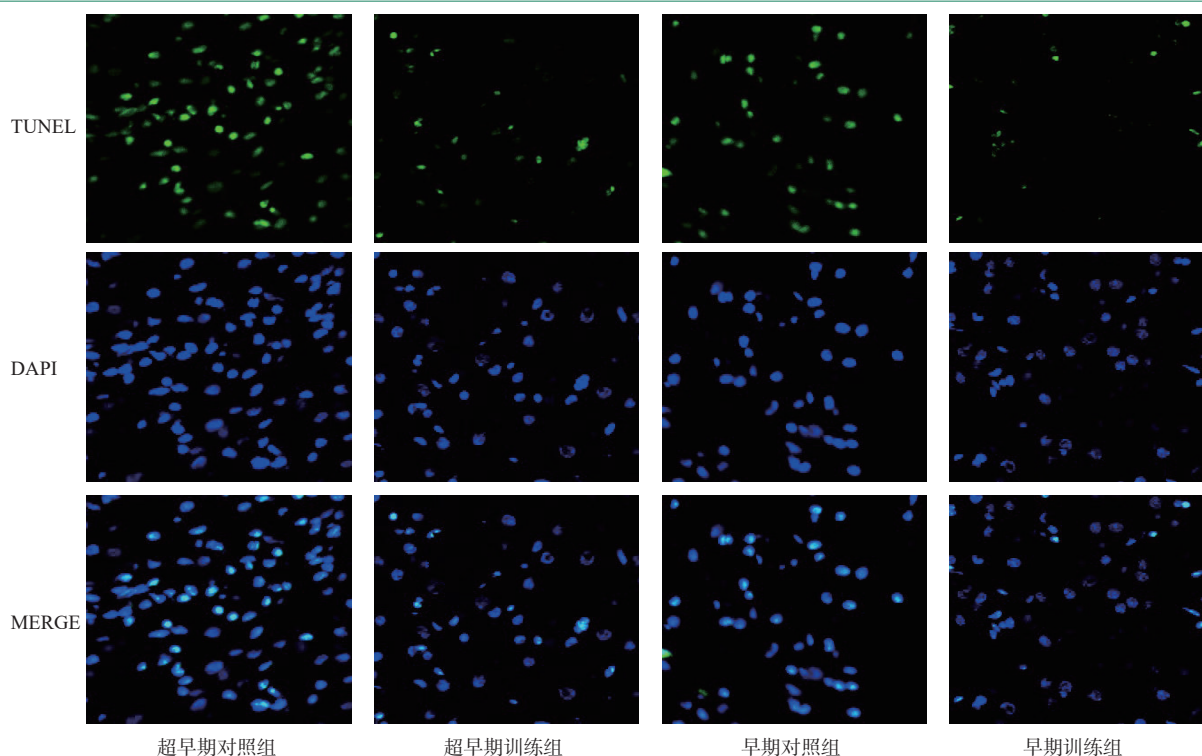
早期对照组



早期训练组

图2 脑梗死大鼠梗死边缘区 TUNEL 染色结果

(×400)



3 讨论

本实验研究观察了超早期和早期运动训练对脑梗死急性期大鼠神经功能恢复、脑水肿及梗死边缘区皮质神经细胞坏死及凋亡的作用。研究发现脑梗死急性期会出现脑组织水肿、神经细胞会发生坏死和凋亡,脑梗死后超早期运动训练加重脑水肿,增加神经细胞坏死和凋亡,不利于神经功能的恢复。

近年来,研究发现,脑梗死后大鼠神经功能的改善与康复治疗的时间密切相关。有研究发现,脑梗死后24h开始运动训练提高神经营养因子水平,促进神经再生和功能恢复^[12-13]。然而,也有研究发现,大鼠脑梗死后超早期开始运动训练导致高糖酵解相关的NADPH氧化酶活化增加,细胞凋亡增多,不利于神经功能的恢复^[14]。本研究发现,训练第3d,超早期训练组的脑组织含水量较其对照组明显增加,早期训练组的脑组织含水量较其对照组无增加。训练第14d,超早期训练组的神经功能评分及脑梗死体积与其对照组无明显差异,早期训练组的神经功能评分及脑梗死体积均优于其对照组。说明梗死后超早期运动训练加重脑组织水肿,不利于梗死体积减

小及神经功能恢复,与前人的研究一致^[15-16]。

脑梗死后,梗死区神经元死亡主要经历凋亡和坏死两种途径^[17-19],其中,缺血中心区以坏死为主^[20]。尼氏小体是表示神经元活性的指标,由粗面内质网和核糖体组成,主要功能是合成蛋白质。生理情况下,尼氏小体的数量可反映神经细胞合成蛋白质的能力。在神经元受损时,神经细胞中尼氏小体的数量减少甚至消失^[21]。而本研究发现,超早期训练组梗死边缘区的神经细胞数量与其对照组无明显增多,早期训练组梗死边缘区的神经细胞数量明显多于其对照组。说明早期进行运动训练有利于梗死周围神经细胞存活。

神经细胞凋亡是脑梗死后神经功能损伤的主要因素之一,脑缺血可启动凋亡程序,引发神经元死亡^[22]。细胞凋亡即基因调控的程序性细胞死亡,它是一个主动过程,涉及一系列蛋白的激活、表达及调控等^[23-25]。在细胞凋亡的过程中,染色体DNA断裂,TUNEL法可识别含有断裂DNA片段的细胞并使其染色,从而标记凋亡细胞^[26]。本研究发现,假手术组大鼠脑皮质几乎没有TUNEL阳性的凋亡细

胞,MCAO术后急性期梗死边缘区可见神经细胞凋亡且梗死后3d凋亡数量最多,造模术后8d逐渐减少。脑梗死急性期给予运动训练,可以减少梗死边缘区的神经细胞凋亡^[27]。本实验发现,超早期训练组梗死边缘区的神经细胞数量与其对照组无明显减少,早期训练组TUNEL阳性细胞数较其对照组明显减少。说明脑梗死早期进行运动训练显著可抑制细胞凋亡。

综上所述,本研究表明,超早期运动训练不利于神经功能的恢复,其原因可能与加重脑组织水肿有关。而在大鼠tMCAO术后早期进行适当强度的运动训练有利于神经功能的恢复。其机制可能与运动训练可能通过减少脑梗死大鼠梗死边缘区神经元坏死,扼制细胞凋亡有关。

参考文献

- [1] Himi N, Takahashi H, Okabe N, et al. Exercise in the early stage after stroke enhances hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and memory function recovery[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2016,25(12):2987—2994.
- [2] Zhang P, Zhang Q, Pu H, et al. Very early-initiated physical rehabilitation protects against ischemic brain injury[J]. Front Biosci (Elite Ed),2012,4:2476—2489.
- [3] Zhang P, Xianglei J, Hongbo Y, et al. Neuroprotection of Early Locomotor exercise poststroke: evidence from animal studies[J]. Can J Neurol Sci,2015,42(4):213—220.
- [4] Morreale M, Marchione P, Pili A, et al. Early versus delayed rehabilitation treatment in hemiplegic patients with ischemic stroke: proprioceptive or cognitive approach?[J]. Eur J Phys Rehabil Med,2016,52(1):81—89.
- [5] Li F, Pendy JJ, Ding JN, et al. Exercise rehabilitation immediately following ischemic stroke exacerbates inflammatory injury[J]. Neurol Res,2017,39(6):530—537.
- [6] Li F, Shi W, Zhao EY, et al. Enhanced apoptosis from early physical exercise rehabilitation following ischemic stroke[J]. J Neurosci Res,2017,95(4):1017—1024.
- [7] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke,1989,20(1):84—91.
- [8] Chen J, Sanberg PR, Li Y, et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats[J]. Stroke,2001,32(11):2682—2688.
- [9] 郑海清, 胡昔权, 方杰, 等. 运动训练对脑梗死大鼠梗死边缘区突触可塑性的影响[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(9):628—633.
- [10] Vakili A, Kataoka H, Plesnila N. Role of arginine vasopressin V1 and V2 receptors for brain damage after transient focal cerebral ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2005, 25(8):1012—1019.
- [11] Curry A, Guo M, Patel R, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain inflammation in stroke via tumor necrosis fac-

- tor-alpha, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and matrix metalloproteinase-9 activity[J]. Neurol Res,2010,32(7): 756—762.
- [12] Yang L, Zhang J, Deng Y, et al. The effects of early exercise on motor, sense, and memory recovery in rats with stroke[J]. Am J Phys Med Rehabil,2017,96(3):e36—e43.
- [13] Yang YR, Wang RY, Wang PS. Early and late treadmill training after focal brain ischemia in rats[J]. Neurosci Lett, 2003,339(2):91—94.
- [14] Shen J, Huber M, Zhao EY, et al. Early rehabilitation aggravates brain damage after stroke via enhanced activation of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX)[J]. Brain Res,2016,1648(Pt A):266—276.
- [15] Risedal A, Zeng J, Johansson BB. Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat[J]. J Cereb Blood Flow Metab,1999,19(9):997—1003.
- [16] Humm JL, Kozlowski DA, James DC, et al. Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post-lesion vulnerable period[J]. Brain Res,1998,783(2):286—292.
- [17] Zhang L, Hu X, Luo J, et al. Physical exercise improves functional recovery through mitigation of autophagy, attenuation of apoptosis and enhancement of neurogenesis after MCAO in rats[J]. BMC Neurosci,2013,14:46.
- [18] Bonnekoh P, Barbier A, Oeschles U, et al. Selective vulnerability in the gerbil hippocampus: morphological changes after 5-min ischemia and long survival times[J]. Acta Neuropathol,1990,80(1):18—25.
- [19] Zhang F, Yin W, Chen J. Apoptosis in cerebral ischemia: executional and regulatory signaling mechanisms[J]. Neurol Res,2004,26(8):835—845.
- [20] Mehta SL, Manhas N, Raghubir R. Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics[J]. Brain Res Rev,2007,54(1):34—66.
- [21] Sergeeva SP, Savin AA, Shishkina LV, et al. The brain after ischemic stroke: a clinical/histological study[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova,2017,117(3. Vyp. 2):66—70.
- [22] Geng X, Parmar S, Li X, et al. Reduced apoptosis by combining normobaric oxygenation with ethanol in transient ischemic stroke[J]. Brain Res,2013,1531:17—24.
- [23] Radak D, Katsiki N, Resanovic I, et al. Apoptosis and acute brain ischemia in ischemic stroke[J]. Curr Vasc Pharmacol,2017,15(2):115-122.
- [24] Phaneuf S, Leeuwenburgh C. Apoptosis and exercise[J]. Med Sci Sports Exerc,2001,33(3):393—396.
- [25] Quindry JC, Hamilton KL, French JP, et al. Exercise-induced HSP-72 elevation and cardioprotection against infarct and apoptosis[J]. J Appl Physiol (1985),2007,103(3):1056—1062.
- [26] Garrigue P, Giacomino L, Bucci C, et al. Single photon emission computed tomography imaging of cerebral blood flow, blood-brain barrier disruption, and apoptosis time course after focal cerebral ischemia in rats[J]. Int J Stroke, 2016,11(1):117—126.
- [27] 李莉莉, 胡昔权, 张丽颖, 等. 运动训练对脑缺血大鼠神经功能及梗死边缘区细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2013,28(6): 528—532.