

电针联合跑轮训练缓解大脑中动脉栓塞大鼠脑神经损伤和认知功能障碍的机制研究

杨坤^{1a}, 胡锋², 闵慧^{1a}, 梅求安^{1a}, 许明军^{1b}

【摘要】 目的:探究电针联合跑轮训练通过抑制 tau 过度磷酸化缓解大脑中动脉栓塞(MCAO)大鼠脑神经损伤的机制。**方法:**30 只成年雄性 SD 大鼠被随机分为对照组(假手术处理, $n=10$)、MCAO 组(进行 MCAO 手术, $n=10$)、观察组(大鼠进行 MCAO 手术后的第 7 天, 每天使用跑轮训练 12h, 持续 10 周, 同时进行电针治疗)。采用脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(TUNEL)染色分析大鼠脑组织中神经细胞凋亡情况;通过莫里斯水迷宫(MWM)测试大鼠的认知功能;采用蛋白印迹分析大鼠丘脑组织中凋亡蛋白 Bcl2 相关 X 蛋白(Bax)、B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)、B 细胞淋巴瘤/白血病-xL 基因(Bcl-xL)和陶蛋白(tau protein)蛋白的表达;采用尼氏染色和免疫荧光染色分析丘脑组织中神经元损伤情况;采用免疫组织化学检测大鼠海马中 p-Tau 丝氨酸 396/404 的磷酸化蛋白水平。**结果:**训练后, MCAO 组脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(TUNEL)染色阳性细胞凋亡率较对照组升高($P<0.05$), 观察组 TUNEL 染色阳性细胞凋亡率较 MCAO 组降低($P<0.05$)。MCAO 组发现隐藏平台的潜伏期较对照组增加($P<0.05$), 探测试验时间减少($P<0.05$), 观察组发现隐藏平台的潜伏期时间较 MCAO 组减少($P<0.05$), 探测试验时间增加($P<0.05$)。MCAO 组 Bax 蛋白表达较对照组升高($P<0.05$), 观察组 Bax 蛋白表达较 MCAO 组降低($P<0.05$), MCAO 组 Bcl-2 和 Bcl-xL 蛋白表达较对照组降低($P<0.05$), 观察组 Bcl-2 和 Bcl-xL 蛋白表达较 MCAO 组升高($P<0.05$)。MCAO 组完整神经元数量较对照组减少($P<0.05$), 观察组完整神经元数量较 MCAO 增多($P<0.05$)。MCAO 组 p-Tauser396 和 p-Tause404 磷酸化表达较对照组升高($P<0.05$), 观察组 p-Tauser396 和 p-Tause404 磷酸化表达较 MCAO 组降低($P<0.05$)。MCAO 组 p-Tauser396、p-Tause404 和总 Tau 蛋白表达升高($P<0.05$), 观察组 p-Tauser396、p-Tause404 和总 Tau 蛋白表达降低($P<0.05$)。**结论:**电针联合跑轮训练通过抑制 tau 过度磷酸化和 tau 蛋白表达减少 MCAO 大鼠脑损伤。

【关键词】 电针联合跑轮训练; 大脑中动脉栓塞(MCAO); Tau 磷酸化; 神经元

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2023.02.001

Mechanism of electroacupuncture combined with running wheel training alleviating brain nerve injury and cognitive dysfunction in middle cerebral artery occlusion rats Yang Kun, Hu Feng, Min Hui, et al. Department of Orthopedic Rehabilitation, Shiyen Taihe Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Hubei Shiyen 442000, China

【Abstract】 Objective: To explore the mechanism of electroacupuncture combined with running wheel training alleviating brain nerve injury in middle cerebral artery occlusion (MCAO) rats by inhibiting Tau hyperphosphorylation. **Methods:** A total of 30 adult male SD rats were randomly divided into control group (sham operation, $n=10$), MCAO group (MCAO operation, $n=10$), and observation group (on the 7th day after MCAO operation, rats were treated with running wheel for 12 h a day for 10 weeks, and electroacupuncture was performed at the same time). TUNEL staining was used to analyze the apoptosis of nerve cells in rat brain. The cognitive function of rats was measured by Morris water maze(MWM). Western blotting was used to analyze the expression of apoptotic proteins Bax, Bcl-2, Bcl-XL and Tau in rat thalamus tissue. Neuronal injury in thalamic tissue was analyzed by Nissner staining and immunofluorescence staining. The levels of p-Tau ser396/404 phosphorylated protein in rat hippocampus were detected by immunohistochemistry. **Results:** The apoptosis rate of TUNEL staining positive cells in MCAO group was higher than that in control group ($P<0.05$), and that in observation group was lower than

基金项目:湖北省卫生健康委中医药科研项目(ZY2021M006)

收稿日期:2022-06-09

作者单位:1. 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院), a. 骨科康复, b. 针灸科, 湖北 十堰 442000; 2. 湖北省中医院针灸科, 武汉 430060

作者简介:杨坤(1982-), 男, 主治医师, 主要从事针灸、康复、疼痛方面的研究。

通讯作者:许明军, 409455912@qq.com

that in MCAO group ($P<0.05$). Compared with the control group, the latent period of the hidden platform in the MCAO group was increased ($P<0.05$) and the detection test time was decreased ($P<0.05$), while the latent period of the hidden platform in the observation group was decreased ($P<0.05$) and the detection test time was increased ($P<0.05$). The expression of Bax protein in MCAO group was higher than that in control group ($P<0.05$), the expression of Bax protein in observation group was lower than that in MCAO group ($P<0.05$), and the expression of Bcl-2 and Bcl-XL protein in MCAO group was lower than that in control group ($P<0.05$). The protein expression of Bcl-2 and Bcl-XL in observation group was higher than that in MCAO group ($P<0.05$). The number of intact neurons in MCAO group was less than that in control group ($P<0.05$), and that in observation group was greater than that in MCAO group ($P<0.05$). The phosphorylation expression of p-TauSer396 and p-TauSer404 in MCAO group was higher than that in control group ($P<0.05$), and that of p-TauSer396 and p-TauSer404 in observation group was lower than that in MCAO group ($P<0.05$). The expression levels of p-TauSer396, p-TauSer404 and total Tau were increased in MCAO group ($P<0.05$), while the expression levels of p-TauSer396, p-TauSer404 and total Tau were decreased in observation group ($P<0.05$). **Conclusion:** Electroacupuncture combined with running wheel training reduced cerebral nerve injury in MCAO rats by inhibiting Tau hyperphosphorylation and Tau protein expression.

【Key words】 electroacupuncture combined with running wheel training; middle cerebral artery occlusion; Tau phosphorylation; neurons

脑卒中是世界上第二大最常见的死因,每年有600万人死于卒中。急性缺血性卒中是最常见的卒中形式^[1-2]。临床上,卒中的治疗仅限于恢复血流的干预措施-药物或机械溶栓。然而,实际上只有11%的卒中患者实际上接受了组织型纤溶酶原激活剂,而在这些患者中,有一半未能表现出临床改善。因此,迫切需要确定新的、更有效的缺血再灌注相关方法治疗神经元损伤^[3-4]。tau是一种与微管组装相关的蛋白质,参与维持神经元形态以及轴突和树突状过程的形成^[5],为了使tau正常发挥作用,它需要在特定残基处被磷酸化。在脑缺血和血管再灌注期间,tau倾向于过度磷酸化,从而导致其聚集,这种现象通常与神经变性和细胞死亡相关^[6]。tau的病理性积累是一组被归类为tau病的神经退行性疾病的特征^[7]。在神经元和神经胶质细胞中观察到tau病理学,这可能与缺血性卒中后的脑血管损伤有关,并且可能在卒中中发挥关键作用^[8-10]。证据表明,电针通过各种信号通路减少细胞凋亡,对多器官系统的缺血性损伤发挥保护作用^[11-12],电针通过改善神经退行性疾病的认知功能来提供神经保护作用^[13],电针通过各种途径减轻炎症反应来治疗脑缺血性损伤^[14]。众所周知,体育锻炼可能有助于预防和治疗卒中。啮齿动物的跑轮运动可以模仿人类的身体“活跃”生活方式。电针联合跑轮训练既可以发挥电针的穴位刺激效应,同时可以通过跑轮促进大脑机能恢复。因此,本课题研究电针联合跑轮训练对大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型大鼠海马对脑中动脉闭塞大鼠tau蛋白及磷酸化程度的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 30只成年雄性SD大鼠(16周龄,质量350~450g)购自南京模型动物中心。大鼠都在标准的塑料笼子中饲养,在特定的无病原体条件下以12h的明暗循环。饲养室的温度保持在20~25℃,湿度稳定在50%~60%。MCAO模型:大鼠急性局灶性脑缺血是由腔内MCAO引起的。用于大鼠的4mm远端尼龙单丝(长30mm,直径0.16mm)部分涂有直径为0.21~0.22mm的硅树脂(澳大利亚),11mm远端单丝(长50mm,直径0.23mm)段涂有用于大鼠的0.28~0.30mm直径的硅胶。MCAO是通过将单丝通过颈总动脉插入左颈内动脉,在颈动脉分叉处前进20~21mm直到感觉到轻微的阻力。在假手术动物中,闭塞细丝仅插入颈动脉分叉上方5mm处。

1.2 方法 在适应1周后,大鼠被随机分为3组各10只,对照组进行了假手术处理,并安置于没有跑轮的消毒后的聚丙烯笼中;MCAO组如前所述进行MCAO手术处理后置于消毒后的聚丙烯笼中;观察组大鼠进行MCAO手术后的第7天,被饲养在带有直径12cm跑轮的聚丙烯笼中,每天使用跑轮12h,运动干预持续时间为10周,同时每天早上8点对该组大鼠进行电针治疗,将针直径0.3mm灸针插入大鼠右肢的外关和足三里穴位约3mm处,用电针治疗仪进行电刺激,型号为G6805-II。对大鼠施用连续波电针治疗(20Hz,1mA)30min,每天1次,连续3周。

1.3 评定指标

1.3.1 组织收集和保存 所有大鼠均采集样本,取材

时间点为大鼠在行为测试后第2天,禁食过夜。将血样保存在冰上,直到将样品在4℃下以3000g离心10min。将大脑迅速从颅骨中取出并用冰冷的PBS清洗,立即将左侧海马和额叶、顶叶-颞叶皮层从全脑中分离出,并储存在-80℃冰箱。见图1。



图1 大鼠脑的大体病理图

1.3.2 脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(TdT-mediated dUTP nick-end labeling, TUNEL)染色 TUNEL用于原位染色DNA末端以检测基因组DNA片段。脑组织切片在暗室中用100μL末端脱氧转移酶反应混合物覆盖2h。在荧光显微镜(DM6000B,徕卡公司,德国)下检测到同侧丘脑的荧光信号。

1.3.3 莫里斯水迷宫(Morris water maze, MWM)测试 3组干预后进行MWM测试。3组在连续5d的定向导航测试中,将小鼠置于充满水(24±1℃)的圆形水池(直径:120cm,高度:40cm)中以找到一个隐藏的平台(水面以下1.0cm)。小鼠在80s内找到平台则试验终止,让小鼠在平台上休息10s。否则,如果80s后没有找到平台,则人工引导小鼠到平台20s进行学习。为了评估空间学习记忆功能,记录小鼠潜伏期时间及探测试验时间。

1.3.4 Nissl染色 腹腔注射10%水合氯醛后,从大鼠中分离脑组织并在4℃下在4%PFA中保存3d。将组织进行石蜡包埋并切成30μm厚的切片用于免疫荧光显微镜检查。脑切片用于尼氏染色和免疫荧光。Nissl染色切片经受0.1%甲酚紫(默克公司,美国)以评估缺血体积和完整神经元的数量。

1.3.5 蛋白质印迹 通过免疫印迹法测定丘脑中tau、p-Tauser396、p-Tauser404和凋亡相关蛋白的水平。在深度麻醉下,用50ml冰冷的0.9%盐水对大鼠进行心内灌注。立即在冰上分离左侧丘脑并在细胞裂解缓冲液中匀浆。在10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶上从每个样品中分离出相同数量的蛋白质,电泳转移到聚偏二氟乙烯膜(默克公司,美国)上。在室温下用5%脱脂牛奶的tris缓冲盐水和0.2% Tween 20 (TBST)封闭膜90min,与兔抗大鼠β-肌动蛋白多克隆抗体(1:1200, Sigma公司)在4℃下孵育过夜,小鼠抗大鼠tau抗体(1:1000, Millipore公司,美国)和兔抗大鼠p-tau-396单克隆抗体、兔抗大鼠凋亡蛋白Bcl2相关X蛋白(Bcl2 Associated X Protein, Bax)多

克隆抗体、兔抗大鼠B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)多克隆抗体和兔抗大鼠B细胞淋巴瘤/白血病-xL基因(B cell lymphoma/leukemia - XL gene, Bcl-xL)多克隆抗体(1:1000, Abcam公司,美国)和小鼠抗大鼠GAPDH单克隆抗体(1:1000)。二抗是抗小鼠IgG(1:2000, 上海碧云天公司)或抗兔IgG(1:2000)。用TBST彻底洗涤后,将膜与HRP偶联的二抗(1:1000, 7042P2, CST,美国)一起孵育。使用增强的化学发光试剂盒在放射自显影胶片上观察免疫反应性。

1.3.6 免疫组织化学 切片用85℃0.01M柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)预处理3min,用3%过氧化氢处理15min,在0.1M PBS中冲洗3次。用5%正常山羊血清和1%牛血清白蛋白在室温下封闭2h后,将切片与一抗在4℃下孵育过夜,在相同的PBS中冲洗3次。使用小鼠-兔ABC试剂盒(PK-6200)检测信号。使用了以下一抗:小鼠抗NeuN(1:1000, Abcam公司,美国)、小鼠抗tau(1:500, Abcam公司,美国)、兔抗p-Tauser396-p-Tauser404(1:500, ab30665, 英国剑桥实验室)和兔抗CD68(1:100, Abcam公司,美国)。在4℃下24h。使用荧光显微镜分析组织。

1.4 统计学方法 数据采用SPSS 20.0统计分析软件进行处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用单因素方差分析或者重复测量的方差分析,组间两两比较采用LSD-t检验;计数资料采用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 分析。 $P < 0.05$ 代表差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 TUNEL染色凋亡分析 通过TUNEL染色分析大鼠脑组织中神经细胞凋亡, MCAO组TUNEL染色阳性细胞凋亡率较对照组升高($P < 0.05$),观察组TUNEL染色阳性细胞凋亡率较MCAO组降低($P < 0.05$)。见图2,表1。

2.2 MWM行为测试 通过MWM测量大鼠的认知功能, MCAO组发现隐藏平台的潜伏期较对照组增加($P < 0.05$),探测试验时间减少($P < 0.05$),观察组发现隐藏平台的潜伏期时间较MCAO组减少($P < 0.05$),探测试验时间增加($P < 0.05$)。见表2。

2.3 凋亡蛋白表达分析 MCAO组Bax蛋白表达较对照组升高($P < 0.05$),观察组Bax蛋白表达较MCAO组降低($P < 0.05$), MCAO组Bcl-2和Bcl-xL蛋白表达较对照组降低($P < 0.05$),观察组Bcl-2和Bcl-xL蛋白表达较MCAO组升高($P < 0.05$)。见图3,表3。

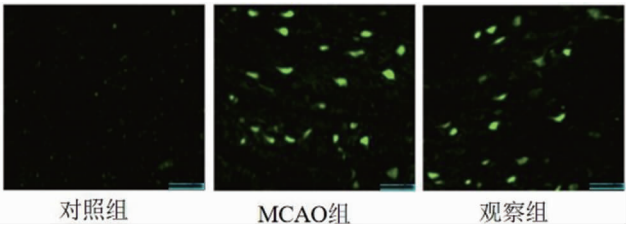


图 2 TUNEL 分析(注:标尺为绿色在右下侧,为 100 μm)

表 1 3 组大鼠丘脑中 TUNEL 阳性细胞凋亡情况比较

1000 μm , $\bar{x} \pm s$

组别	<i>n</i>	细胞凋亡
对照组	10	4.26 $\pm$ 2.33
MCAO 组	10	25.17 $\pm$ 5.29
观察组	10	11.66 $\pm$ 3.66
<i>F</i> 值		23.228
<i>P</i> 值		0.001

表 2 3 组 MWM 行为测试结果比较

$s, \bar{x} \pm s$

组别	<i>n</i>	潜伏期时间	探测试验时间
对照组	10	64.27 $\pm$ 5.44	31.42 $\pm$ 4.11
MCAO 组	10	81.68 $\pm$ 9.53	18.56 $\pm$ 2.16
观察组	10	69.34 $\pm$ 5.88	27.58 $\pm$ 3.28
<i>F</i> 值		20.294	18.526
<i>P</i> 值		0.001	0.001

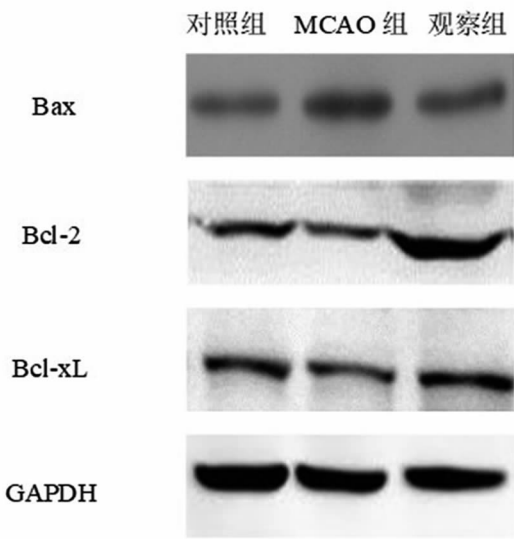


图 3 3 组蛋白印迹分析凋亡蛋白表达比较

表 3 3 组凋亡蛋白表达比较

$\bar{x} \pm s$

组别	<i>n</i>	Bax	Bcl-2	Bcl-xL
对照组	10	1.02 $\pm$ 0.01	1.96 $\pm$ 0.18	2.09 $\pm$ 0.19
MCAO 组	10	1.74 $\pm$ 0.16	1.05 $\pm$ 0.04	1.13 $\pm$ 0.08
观察组	10	1.15 $\pm$ 0.08	1.85 $\pm$ 0.13	1.87 $\pm$ 0.15
<i>F</i> 值		9.773	12.629	11.457
<i>P</i> 值		0.001	0.001	0.001

2.4 大鼠神经损伤情况 通过尼氏染色和免疫荧光染色分析大鼠丘脑组织中神经元损伤情况,MCAO 组完整神经元数量较对照组减少($P<0.05$),观察组完整神经元数量较 MCAO 增多($P<0.05$),MCAO 组

CD68 的平均光密度较对照组升高($P<0.05$),观察组 CD68 的平均光密度较 MCAO 组降低($P<0.05$)。见图 4,表 4。

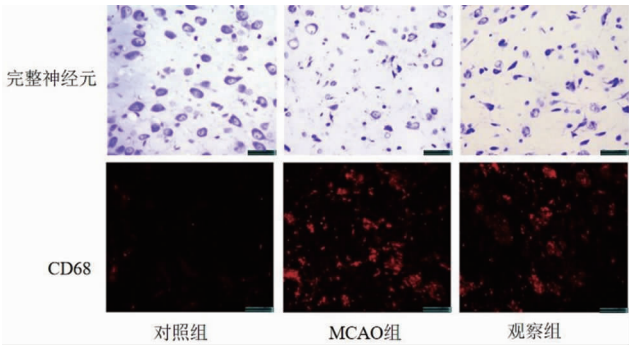


图 4 3 组尼氏和免疫荧光染色情况比较

(标尺为绿色在右下侧,为 100 μm)

表 4 3 组尼氏染色和免疫荧光染色结果比较

$\bar{x} \pm s$

组别	<i>n</i>	完整神经元(个)	CD68 MOD 值
对照组	10	28.48 $\pm$ 2.57	83.25 $\pm$ 5.15
观察组	10	25.75 $\pm$ 2.49	114.38 $\pm$ 7.22
MCAO 组	10	17.62 $\pm$ 1.32	1953.26 $\pm$ 19.34
<i>F</i> 值		21.365	109.502
<i>P</i> 值		0.002	0.001

2.5 tau 磷酸化水平 通过免疫组织化学检测大鼠海马中 p-Tau 丝氨酸 396/404 的磷酸化蛋白水平,MCAO 组 p-Tauser396 和 p-Tauser404 磷酸化表达较对照组升高($P<0.05$),观察组 p-Tauser396 和 p-Tauser404 磷酸化表达较 MCAO 组降低($P<0.05$)。见图 5,表 5。

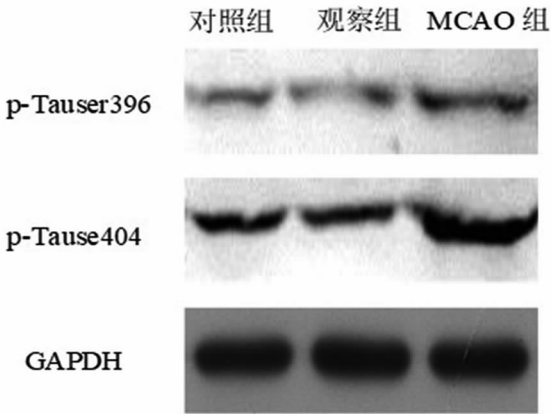


图 5 3 组 p-Tau396/404 磷酸化表达比较

表 5 3 组 p-Tau396/404 磷酸化水平比较

$\bar{x} \pm s$

组别	<i>n</i>	p-Tauser396	p-Tauser404
对照组	10	0.56 $\pm$ 0.02	0.47 $\pm$ 0.01
观察组	10	0.61 $\pm$ 0.02	0.53 $\pm$ 0.02
MCAO 组	10	1.34 $\pm$ 0.12	1.28 $\pm$ 0.10
<i>F</i> 值		15.585	13.036
<i>P</i> 值		0.001	0.001

2.6 tau 蛋白 通过蛋白印迹分析大鼠海马中 tau 蛋白的变化,MCAO 组 p-Tauser396、p-Tause404 和总 tau 蛋白表达较对照组升高($P<0.05$),观察组 p-Tauser396、p-Tause404 和总 tau 蛋白表达较 MCAO 组降低($P<0.05$)。见图 6,表 6。

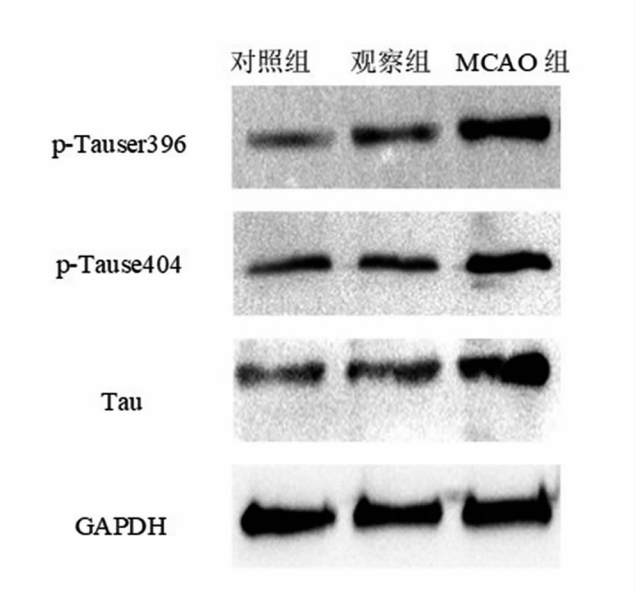


图 6 3 组蛋白印迹分析 tau 蛋白表达比较

表 6 3 组 tau 蛋白表达情况比较 $\bar{x} \pm s$

组别	n	p-Tauser396	p-Tause404	tau
对照组	10	1.03±0.20	1.05±0.12	2.02±0.30
观察组	10	1.22±0.26	1.12±0.27	2.10±0.46
MCAO 组	10	1.94±0.37	1.87±0.36	2.53±0.32
F 值		18.274	13.457	6.729
P 值		<0.001	0.001	0.001

3 讨论

tau 蛋白是一种微管相关蛋白,是细胞骨架的重要组成部分,是确保微管系统完整性和稳定性的关键^[15]。大脑皮层和海马中由过度磷酸化的 tau 蛋白组成的细胞外 Aβ 斑块和细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles,NFTs)是卒中后脑部的典型病理变化。tau 过度磷酸化导致的 NFT 沉积被认为是卒中后脑损伤的早期病理标志^[16]。微管相关蛋白 tau 在中枢神经系统神经元的轴突中高度表达。其与微管的结合可以维持微管的稳定性,这对于维持正常的轴突质运输和突触可塑性具有重要意义^[17]。过度磷酸化 tau 蛋白的聚集或其降解紊乱有助于 NFT 在神经元中的沉积。NFTs 在神经元树突棘的沉积介导 Aβ 的神经毒性,导致树突棘的缺失和形态改变,直接导致神经元突触功能受损。随着全球老龄化的加速,卒中的患病率正在增加。因此,为这种破坏性疾病找到一种有效的治疗方法至关重要且紧迫。预防 tau 过

度磷酸化和自噬降解缺陷导致的神经原纤维缠结积累可能是一种有前途的卒中后干预策略^[18]。因此,本研究对 tau 蛋白和 tau 相关蛋白表达进行了测试。

电针是在传统针灸和电疗的基础上,作为预防和治疗卒中的工具^[19]。电刺激针疗法能有效改善缺血性脑卒中患者上肢运动功能,与单纯手法针刺相比,效果更好。研究显示,缺血性卒中的电针治疗可能是从影响神经递质与基因表达,血流变、干预蛋白或其他超微结构等方面来体现其疗效的。此外,已有文献表明,其机制可能是通过抑制炎症反应,对血清蛋白的改变,改善脑血流,保护神经元等方面实现。临床上,电针治疗通常通过卒中患者的外关和足三里穴位进行。多项实验研究表明,在穴位外关或足三里处进行电针刺激可为脑缺血大鼠提供神经保护作用。在中枢神经系统中,星形胶质细胞和小胶质细胞在调节炎症反应中发挥重要的功能作用。星形胶质细胞和小胶质细胞的激活与神经损伤和神经退行性疾病引起的神经炎症密切相关。研究表明,针灸可通过多种途径对卒中产生保护作用,如减轻神经炎症、抑制 Aβ 蛋白沉积和 tau 过度磷酸化、增强葡萄糖脑代谢、减少氧化应激和抑制神经元凋亡^[20]。来自临床试验和动物研究的越来越多的证据表明,针灸可能是治疗卒中后认知功能障碍的潜在方法。

本研究表明,如果在 MCAO 的早期和症状前阶段开始跑轮运动,可能会观察到跑轮运动对 MCAO 病理学的保护和有益作用。笔者分析认为,在卒中患者死后的大脑、血浆和脑脊液中存在不同程度的代谢紊乱。代谢特征受损与认知评分、海马体积和皮质厚度以及总 tau 和 p-tau 生物标志物相关,有氧运动对 tau 磷酸化和相关 tau 激酶具有保护作用。此外,运动可以改变参与多种代谢途径的代谢物的平均浓度。

本研究还表明,MCAO 大鼠记忆缺陷会导致行为表现受损,这表明 MCAO 模型组中受损的空间记忆使使用标记点找到平台变得更加困难,并表明该模型是成功的。然而,大鼠进行电针联合跑轮训练后导致逃逸潜伏期显著降低,这表明电针联合跑台训练能够改善 MCAO 大鼠的认知能力并改善了记忆缺陷。同时,电针联合跑轮训练通过增强 MCAO 大鼠的学习和记忆能力有效地改善了 MWM 性能。笔者分析认为,电针联合跑轮训练治疗是可以减轻 tau 过度磷酸化导致的记忆缺陷和神经损伤,MCAO 大鼠认知功能的改善可能与其 tau 磷酸化和 tau 蛋白水平有关,包括丝氨酸 396 和 404 在内的多个位点的异常磷酸化。因此,电针与跑台训练两种疗法联合应用能改善局灶性脑缺血后大鼠神经功能,同时减小脑梗死体积,减少

细胞凋亡率,减轻局灶性脑缺血引起的内质网应激反应。电针联合跑轮运动导致 MCAO 大鼠海马和皮质中 p-TauSer396 和 404 的减少,即 tau 磷酸化的减少可能是 MCAO 大鼠认知功能改善的部分原因。

综上所述,本研究结果表明,电针联合跑轮训练可通过抑制 tau 过度磷酸化和 tau 蛋白表达减少 MCAO 大鼠脑神经损伤并改善学习和记忆能力。

【参考文献】

- [1] 田婧,范晨雨,李浩正,等. 基于功能性近红外光谱技术的脑卒中后运动功能障碍患者脑网络功能连接研究[J]. 中国康复医学杂志,2022, 37(5): 600-605.
- [2] 周人龙,张洪蕊,刘陵鑫,等. 局部振动治疗对急性期脑卒中患者下肢本体感觉及运动功能的疗效观察[J]. 中国康复,2022, 37(2): 109-112.
- [3] Wang J, Chen S, Zhang W, et al. Exosomes from miRNA-126-modified endothelial progenitor cells alleviate brain injury and promote functional recovery after stroke[J]. CNS Neurosci Ther, 2020, 26(12):1255-1265.
- [4] Li Y, Liu Y, Wu P, et al. Inhibition of Ferroptosis Alleviates Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage In Vitro and In Vivo via Reduction of Lipid Peroxidation[J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41(2):263-278.
- [5] Ayubcha C, Revheim ME, Newberg A, et al. A critical review of radiotracers in the positron emission tomography imaging of traumatic brain injury: FDG, tau, and amyloid imaging in mild traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(2):623-641.
- [6] Graham NSN, Jolly A, Zimmerman K, et al. Diffuse axonal injury predicts neurodegeneration after moderate-severe traumatic brain injury[J]. Brain, 2020, 143(12):3685-3698.
- [7] Zhu W, Zhao L, Li T, et al. Docosahexaenoic acid ameliorates traumatic brain injury involving JNK-mediated Tau phosphorylation signaling[J]. Neurosci Res, 2020, 157(8):44-50.
- [8] Tan XL, Zheng P, Wright DK, et al. The genetic ablation of tau improves long-term, but not short-term, functional outcomes after experimental traumatic brain injury in mice[J]. Brain Inj, 2020, 34(1):131-139.
- [9] Goetzl EJ, Peltz CB, Mustapic M, et al. Neuron-Derived Plasma Exosome Proteins after Remote Traumatic Brain Injury[J]. J Neurotrauma, 2020, 37(2): 382-388.
- [10] Shi QX, Chen B, Nie C, et al. A novel model of blast induced traumatic brain injury caused by compressed gas produced sustained cognitive deficits in rats: involvement of phosphorylation of tau at the Thr205 epitope[J]. Brain Res Bull, 2020, 157(8): 149-161.
- [11] Zhang Q, Liu J, Cao R, et al. Acupuncture for Patients in Coma after Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Altern Ther Health Med, 2020, 26(4):50-57.
- [12] Huo BB, Zheng MX, Hua XY, et al. Brain Metabolism in Rats with Neuropathic Pain Induced by Brachial Plexus Avulsion Injury and Treated via Electroacupuncture[J]. J Pain Res, 2020, 13(3):585-595.
- [13] Zhang CH, Ma ZZ, Huo BB, et al. Diffusional plasticity induced by electroacupuncture intervention in rat model of peripheral nerve injury[J]. J Clin Neurosci, 2019, 69(11):250-256.
- [14] Cao S, Yang Y, Yu Q, et al. Electroacupuncture alleviates ischaemic brain injury by regulating the miRNA-34/Wnt/autophagy axis[J]. Brain Res Bull, 2021, 170(3):155-161.
- [15] Kent SA, Spires-Jones TL, Durrant CS. The physiological roles of tau and A β : implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics[J]. Acta Neuropathol, 2020, 140(4):417-447.
- [16] Acabchuk RL, Brisson JM, Park CL, et al. Therapeutic Effects of Meditation, Yoga, and Mindfulness-Based Interventions for Chronic Symptoms of Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Appl Psychol Health Well Being, 2021, 13(1):34-62.
- [17] LoBue C, Munro C, Schaffert J, et al. Traumatic Brain Injury and Risk of Long-Term Brain Changes, Accumulation of Pathological Markers, and Developing Dementia: A Review [J]. J Alzheimers Dis, 2019, 70(3):629-654.
- [18] Graham NS, Sharp DJ. Understanding neurodegeneration after traumatic brain injury: from mechanisms to clinical trials in dementia[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(11):1221-1233.
- [19] Sha R, Zhang B, Han X, et al. Electroacupuncture Alleviates Ischemic Brain Injury by Inhibiting the miR-223/NLRP3 Pathway [J]. Med Sci Monit, 2019, 25(7):4723-4733.
- [20] Wang HL, Liu FL, Li RQ, et al. Electroacupuncture improves learning and memory functions in a rat cerebral ischemia/reperfusion injury model through PI3K/Akt signaling pathway activation [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(6):1011-1016.

欢 迎 投 稿