· 综　述 ·

中医药促进脑缺血再灌注损伤神经重塑的优势与思考

任非非[1]　刘敬霞[2]

缺血性脑血管病(ischemic cerebrovascular disease,ICVD)是目前威胁人类健康的主要疾病之一,约占全部脑血管病的 85%[1]。其高发病率、病死率和致残率,使其成为与心脏疾病、恶性肿瘤并列的人类三大致死性疾病之一,并成为全球低收入和中等收入国家的重大公共卫生负担和所面临的主要健康卫生问题[2,3],严重威胁着人类的健康。缺血性脑损伤包括缺血期原发性损伤和再灌注期继发性损伤。脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury,CIRI)是缺血脑组织在恢复血液灌注后出现的比灌注前更明显更严重的损伤和功能障碍,可发生于多种脑血管疾病中,其病理生理过程是多因素、多环节、多途径损伤的酶促级联反应,发病机制复杂[4]。神经重塑是指神经系统自身在机体内、外环境产生变化时所发生的结构和功能的适应性变化,这种变化对于机体及时适应损伤环境并促进损伤后功能恢复至关重要[5,6]。有研究表明,脑梗死后神经功能的恢复在很大程度上依赖于神经重塑的产生,因此,提高CIRI后的神经重塑成为减轻 CIRI 后神经缺损的重要途径。中医药可通过促进 CIRI 后的神经重塑发挥抗CIRI、促进神经功能恢复的作用[7]。笔者拟对 CIRI 后神经重塑及中医药对其调节作用进行综述。

1　神经元可塑性及其意义

神经重塑的发生是以神经元可塑性为前提和基础的。神经元可塑性是指神经系统在结构和功能上的可修饰性,即对机体内、外环境变化或损伤所具有的适应或应变的能力[8,9]。神经元可塑性是神经系统的重要特性之一,存在于神经元整个生长、发育及分化过程中。其在宏观上可表现为脑的学习记忆功能、肢体的运动功能及精神活动的改变,微观上则主要表现为神经元突触的结构与功能的变化,即神经元突触的可塑性[10]。当正常脑组织受到外界刺激时,神经元突触的形态和功能产生相应的变化,从而诱发可塑性变化,即发生相邻神经元间突触的变性、脱失、新突触的重塑和再建及突触间传递效能的增高或降低[11]。因此,突触可塑性既是神经可塑性的重要体现,也是损伤后神经重塑的基础。

CIRI 后神经功能的恢复主要依赖于神经元间已受损突触的再生和未受损突触间新的神经回路的形成[7]。当 CIRI 发生时,损伤信息会激活受损神经元的可塑性,相应的突触可塑性也被激活,代偿性的形成新的突触及神经回路。正是这些新的突触及神经回路的产生促进了相应神经元的再生修复及神经功能的恢复。因此,神经元可塑性变化对于 CIRI 后神经修复及功能重建至关重要。

2　CIRI 后神经元可塑性变化及其影响因素

2.1　CIRI 后神经元可塑性变化　有研究表明,正常情况下,成熟的中枢神经系统不再产生新的神经元,已有的神经元具有形成新的突起和突触连接并形成新的神经元的潜能,即具有神经可塑性[12]。当脑损伤发生后神经可塑性被激活,损伤神经元突触间会发生特异性改变,进而影响损伤后修复与重建。CIRI 引起神经元可塑性改变主要体现在神经元结构和功能的变化方面[13,14]。也有报道表明,缺血性脑损伤导致神经元可塑性发生变化主要表现为突触结构和传递效能的变化,且这种变化间接反映了整个神经系统回路的可塑性变化[15]。

CIRI 引起神经元结构可塑性变化主要表现在神经元自身结构的变化及突触结构的变化两方面。Murphy TH 等[16]研究发现,缺血性脑损伤急性阶段存在一段以大量的神经发芽为特点的时间窗,即缺血性病灶远侧区或缺血半暗带区的神经元通过侧支发芽,向损伤组织或其他神经元延伸,生成新的突触,促进神经细胞的重塑和神经功能的修复。突触是神经元之间信息传递的关键结构,有学者认为,在脑和脊髓组织中,整个神经元表面积大部分被突触所占据,因此,突触结构的可塑性对于脑缺血损伤修复甚为关键[17]。突触结构可塑性主要体现在突触数量、突触间隙宽度、突触后致密物质、突触界面曲率及树突形成等方面。有研究显示,脑缺血时脑内突触结构破坏,突触密度降

基金项目:十二五国家科技支撑计划项目(No. SQ2013SF12E02181)

作者单位:1.宁夏医科大学附属回医中医医院脑病科(宁夏吴忠 751100);2.宁夏医科大学中医(回医)学院(银川 750004)

通讯作者:刘敬霞,Tel:13519216687,E-mail:Ljx199566@163.com

DOI:10.7661/j.cjim.20170215.099

低,突触后致密物质减少,突触界面曲率降低,而给予外界干预后以上指标均明显改善,提示 CIRI 后脑内突触可塑性发生变化,改变突触可塑性可明显改善脑损伤程度,促进神经功能恢复[18]。

CIRI 引起神经元功能可塑性变化主要体现在神经功能的恢复及突触传递效能的变化方面。神经功能的恢复主要体现为脑功能、行为表现及精神活动的改变,主要依赖于轴突再生、神经及血管再生、胶质细胞激活及抑制阻碍神经修复的不利因素等方面[19]。突触传递效能的改变主要体现在长时程增强(long term potentiation,LTP)和长时程抑制(long term depression,LTD)两方面,二者能选择性增强或减弱突触传递效能,影响突触间联系和重建[20,21]。有研究显示,突触间的联系在神经元活动中处于动态变化状态,而 LTP 和 LTD 的相互协同作用能调节突触间的信息传递,影响突触传递效能,发挥突触功能可塑性的作用[22]。

值得注意的是,神经元可塑性的复杂变化对缺血性脑损伤不全是促进作用,也存在负向调节作用。Reinés A 等[23]研究发现,伴随脑损伤出现的神经元可塑性功能紊乱会使大脑对各种应激不能做出正确的适应性反应和结构重构,影响了损伤后恢复进程。这一结果为神经元可塑性的研究提供新的思路。

2.2 影响 CIRI 后神经元可塑性变化的因素

影响 CIRI 后神经元可塑性变化的因素涉及中枢神经系统组织微环境的改变、相关神经营养因子的缺乏、兴奋性和抑制性神经递质的释放、部分抑制性蛋白的存在及轴突生长导向因子的影响等。也有学者认为,神经元可塑性与脑损伤后神经元、神经前体细胞、胶质细胞及微血管等共同组成的神经血管单元的重建密切相关,且该单元的重建因不同年龄段引发血管异常的危险因素不同而调节作用各异[24]。

2.2.1 组织微环境改变 CIRI 是一个复杂的病理生理过程,其引发的一系列酶促级联反应会破坏脑组织神经细胞赖以生存的微环境,而微环境的改变会对神经元可塑性产生影响。有研究显示,成年哺乳动物中枢神经系统轴突损伤后,因缺乏促进轴突再生的微环境和相关导向蛋白,很难再生形成功能性突触联系,甚至导致永久性的神经功能缺失或运动、感觉、认知等功能障碍[25]。Reitmeir R 等[26]研究也发现,脑卒中引发的缺血性损伤可引起一系列分子和细胞水平上的级联反应,破坏组织微环境,导致锥体束轴突发生 Wallerian 变性并伴随大量神经元死亡。

2.2.2 神经营养因子(neurotrophic factors,NTF)促进神经元再生及突触重建的营养物质缺乏 NTF 是一类合成于体内的蛋白质分子的总称,正常状态下会逆向转运至神经元胞体,发挥营养神经作用,促进神经元生长发育;病理状态时,NTF 蛋白合成增加,保护受损神经元,促进损伤后神经元再生修复,对中枢神经系统功能恢复至关重要[27,28]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)是 NTF 家族重要成员,研究显示,其通过与特异性受体 TrkB 结合发挥改善神经元可塑性作用,诱导损伤后神经再生,促进神经元存活[29]。神经生长相关蛋白(growth associated protein,GAP-43)是存在于神经元轴突末端生长锥上的特异性蛋白,对中枢神经损伤后神经元轴突再生及可塑性至关重要,并对轴突的生长起导向调节作用[30]。有研究证实,CIRI 后 3 h 脑组织内星形胶质细胞(astrocyte,AS)的特异性标志蛋白胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)含量开始增加,7 天时达高峰,GAP-43 于 12 h 表达增高,7 天时达高峰,相关分析显示,两者相关系数 $r = 0.911$,$P = 0.011$,提示 CIRI 后 GFAP 与 GAP-43 密切相关,可为从干预 GFAP 和 GAP43 角度促进突触重塑提供思路[31]。

突触后致密物质 -95(post-synaptic density,PSD-95)是广泛存在于脑组织中的对突触信号传递起重要作用的蛋白之一,突触素 I(synapsin,SYN-I)是存在于突触囊泡上的膜蛋白,在突触囊泡的转运及神经递质的释放等过程中发挥重要作用。刘洋等[32]研究发现,脑组织缺血改变时,脑内 PSD-95 和 SYN-I 显著减少,且以脑内 CA1 区、皮层减少明显($P < 0.01$),且随缺血时间延长,表达增高,提示两种蛋白参与了缺血后突触重塑的过程,与损伤后神经修复密切相关。

此外,神经生长因子(nerve growth factor,NGF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial-derived neurotrophic factor,GDNF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,b-FGF)等对神经元可塑性均有促进作用[33]。因此,CIRI 后脑内神经营养因子缺乏也是影响神经元可塑性的重要因素之一。

2.2.3 兴奋性和抑制性神经递质的释放 神经递质是分泌于神经末梢,并在化学突触传递中担当重要信使的特定化学物质,能作用于所支配的神经元或效应细胞上的受体,完成信息传递功能。中枢神经系统神经递质主要包括乙酰胆碱、单胺类、氨基酸类、肽类等。研究显示,与缺血性脑卒中关系密切的神经递

质有谷氨酸、γ－氨基丁酸和多巴胺(DA)等[34]。不同的神经递质的释放能引起兴奋性或抑制性突触后电位(excitatory postsynaptic currents, EPSCs or inhibitory postsynaptic currents, IPSCs)的变化，变化的幅度则取决于递质释放的含量多少[35]。因此，不同类型神经递质的释放会影响神经元突触间信号传递效能，在 CIRI 后突触可塑性中发挥重要作用。

2.2.4　抑制性蛋白作用　在正常中枢神经系统中，不仅存在促进神经元生长的神经生长因子及相关蛋白，也存在部分抑制性蛋白，这些蛋白对于中枢神经系统损伤后功能恢复产生重要影响。Nogo 作为已发现的髓鞘相关抑制因子家族(myelin-associated inhibitor factors, MAIFs)中的一员，通过与其特异性受体(Nogo receptor, NgR)结合，对中枢神经系统成熟过程中神经元轴突生长及树突形成起抑制性作用[36]。Nogo 有 3 种亚型，其中 Nogo-A 特异性分布于神经细胞中，参与神经元髓鞘的形成，是作用最广泛的髓磷脂蛋白[37]。研究发现，抑制缺血性脑损伤后 Nogo-A 的表达可促进轴突再生，改善神经功能缺损状态[26]。由此可见，CIRI 后脑内抑制性蛋白的表达也是影响神经元可塑性的因素之一。

2.2.5　轴突生长导向因子　缺血性脑损伤可引起脑内胶质细胞增生，释放相关 NTF 促进损伤后功能恢复，但胶质细胞的过度增生会造成损伤区域胶质瘢痕形成，阻碍了轴突向前延伸形成新的突触。轴突生长导向分子是由靶组织产生的，对轴突生长及分支形成具有特定导向作用的一类蛋白，能通过与特异性受体结合，在促进轴突延伸的同时避开不利区域，对轴突生长起导向作用[38]。目前较为确定的轴突导向分子主要包括 Ephrins、Netrins、Semaphorins 及 Slits 等，均对于脑损伤轴突生长及分支形成起重要引导作用。

3　中医药对 CIRI 后神经元可塑性的影响

中医药具有整体调节和综合治疗优势，在调节神经元可塑性对 CIRI 的治疗中作用显著，已成为改善 CIRI 及其机制研究领域的热点。中药提取物、中药复方、针刺等研究日益增多。

3.1　单味中药及其提取物对神经元可塑性的调节作用

3.1.1　红景天　红景天苷是从中药红景天中提取的有效成分之一，刘晓梅等[39]利用免疫组化法观察经红景天苷干预的大鼠大脑中动脉闭塞(MCAO)模型大鼠脑组织 SYN 和 GAP-43 表达含量的变化，结果显示红景天苷干预组两者的含量均高于单纯的 CIRI 损伤组($P<0.05$)，且电镜观察显示红景天苷组脑组织突触病理损害程度减轻，数目增加，突触数密度回升时间提前，提示红景天苷能有效干预 CIRI 后神经元重塑过程，促进损伤后神经功能恢复。

3.1.2　姜黄　有研究显示，中药姜黄的主要提取物姜黄素能上调脑组织海马内 PSD-95 和 SYN-I 的表达，增强突触功能[40]。李高文等[41]研究也显示，姜黄素能增加脑内海马 CA3 区神经元轴突及树突数量，增加突起分支和长度，其机制可能与改变 SYN-I、PSD-95、GAP-43 等蛋白表达有关。

3.1.3　毛冬青　毛冬青甲素(ilexonin A, IA)是从中药毛冬青中提取的一种五环三萜类化合物，郑关毅等[42]用蛋白印迹法及免疫荧光双标法检测经 IA 干预的 MCAO 大鼠脑组织 GAP-43、b-FGF 的表达，结果显示经 IA 干预各治疗组两者的表达明显增高($P<0.05$)，且随剂量增加增高趋势明显，提示中药毛冬青能促进 CIRI 后脑内 NTF 的表达及轴突生长，对损伤后神经修复起促进作用。

3.1.4　雷公藤　雷公藤内酯醇是中药雷公藤提取物雷公藤多甙的主要成分，已经证实雷公藤多甙有改善慢性脑缺血(CCI)大鼠认知功能的作用，潘发福等[43]进一步研究发现，雷公藤内酯醇能显著提高脑损伤大鼠脑组织 SYN、PSD-95 蛋白表达，促进损伤后突触重塑。

3.1.5　冰片　李伟荣等[44]以小鼠为研究对象，灌胃给予天然冰片，于特定时间取材，采用 CC-MS 法测定冰片含量，HPLC-FLD 法测定氨基酸类神经递质含量，结果显示，脑内天门冬氨酸、谷氨酸、γ－氨基丁酸含量随时间延长逐渐增加，后期逐渐降低($P<0.01$)，而甘氨酸含量无明显变化。提示冰片对中枢神经系统具有兴奋/抑制双向调节作用，且其机制与相关神经递质的释放有关，说明中药冰片能通过调节神经递质影响神经元可塑性。

3.2　中药复方对神经元可塑性的调节作用

3.2.1　补阳还五汤　王海涛等[45]用自体血栓经导管注入右侧大脑中动脉建立大鼠 MCAO 模型，分别于损伤后 7、14、21 天观察神经功能损伤情况，免疫组化法检测脑内神经元可塑性标志物 SYN 和 GAP-43 表达的变化，发现运动联合补阳还五汤组神经功能评分显著降低($P<0.05$)，模型组 SYN 和 GAP-43 的含量随时间均增加，14 天达高峰，之后逐渐降低，提示脑缺血损伤后机体 SYN 和 GAP-43 代偿性增高以发挥自我修复和神经重塑作用，但其代偿能力有限，运动组和补阳还五汤组 SYN 和 GAP-43 表达明显增强

($P<0.05$),提示二者可促进损伤后神经可塑性,且以联合应用更为明显。

3.2.2 复方参芎滴丸 马岱朝等[46]利用免疫组化法观察由黄芪、丹参、川芎等药的提取物黄芪总苷、总丹参酚酸、川芎油等组成的复方参芎滴丸对 MCAO 大鼠脑组织 SYN 和 GAP-43 表达的影响及 BrdU 标记反应情况,结果发现模型组大鼠脑内 SYN 和 GAP-43 表达及 BrdU 标记反应较假手术组显著增加($P<0.01$),且用药组表达较模型组显著增加($P<0.01$),提示参芎滴丸可通过干预轴突生长、突触重建及神经干细胞增殖分化等途径促进脑缺血损伤神经重塑及神经再生。

3.2.3 脑络欣通 郜峦等[47]研究发现,益气活血功效的中药脑络欣通(由黄芪、川芎、当归、三七、蜈蚣等组成)能上调 MCAO 模型大鼠受损脑组织中与神经生长和修复有关的微管相关蛋白-2(MAP-2)的表达($P<0.01$),下调轴突生长抑制因子 Nogo-A 的表达($P>0.05$),提示该方能通过调节脑缺血后突触重塑和神经元再生,促进神经功能恢复。而后续研究中又发现,该方能显著上调 CIRI 后脑组织缺血半暗带区 SYN 和 GAP-43 的表达,且作用优于单纯益气组和单纯活血组($P<0.05$)[48]。此外,该研究还显示,脑络欣通在 CIRI 早期(3 天)促进 SYN 表达强度弱于其他两组,在中晚期(7、14 天)时优于其他组,表明该方对脑损伤中晚期的治疗效果明显,其机制可能是通过促进 SYN 和 GAP-43 的表达,帮助神经细胞轴突再生和突触重塑。

3.2.4 脑脉通 有研究表明,对 MCAO 模型大鼠应用具有益气活血、解毒降浊功效的中药复方脑脉通联合骨髓间充质干细胞(BMSCs)移植进行干预,免疫组化法检测缺血侧脑组织内神经丝蛋白(NF-200)、GAP-43 及 SYN 表达变化,结果显示联合组 NF-200、GAP-43 表达于再灌注后 14 天开始增强,28 天时仍保持较高水平($P<0.01$),SYN 表达于再灌注后 28 天增强,且表达强于 14 天组($P<0.01$),提示复方脑脉通联合 BMSCs 能显著促进 CIRI 中后期 NF-200、GAP-43 的表达及后期 SYN 表达,促进神经元可塑性变化[16]。

3.2.5 复健片 胡怀强等[49]研究发现,具有滋补肝肾作用的方药复健片(由何首乌、草决明、桑寄生、海马、淫羊藿等组成)能在 CIRI 损伤后期(2 周)明显上调神经生长导向因子 slit 的表达($P<0.01$),有助于恢复期轴突生长和神经元胞体的靶向迁移,促进神经功能恢复。

3.3 针刺及电针神经元可塑性的调节作用

针刺作为一种特殊的刺激方法,对 CIRI 后损伤区突触可塑性有调节作用,能提高突触密度,减少突触间隙宽度,上调突触后致密物质表达,发挥促进突触结构性重建作用。同时,针刺也能加强突触传递效能,展现其促进突触功能性重建作用。

3.3.1 普通针刺 王淑兰等[50]研究发现,针刺督脉经穴水沟、百会、风府、大椎和针刺阳明经经穴均能显著上调 MCAO 大鼠缺血侧脑组织 MAP-2 和 NF-L的 mRNA 的表达($P<0.01$),且以针刺督脉经穴组效果更显著($P<0.05$),提示针刺督脉经穴能促进神经元轴突再生,提高神经元可塑性。客蕊等[51]将 Wistar 大鼠随机分为假手术组、模型组、头穴透刺组和头穴丛刺组 4 组,其中后 3 组又根据针刺时间分为 7、14、28 天,线栓法制备 MCAO 模型,头穴透刺组于造模后 24 h 取百会透曲鬓针刺治疗,头穴丛刺组于造模后 24 h 取百会穴及其左右两侧各旁开 4 mm 处针刺,针法为捻转 1 min 后留针 30 min,每天 1 次,6 天为 1 个疗程,并于规定时间取材,RT-PCR 法检测脑组织 GAP-43 mRNA 的表达,结果显示头穴透刺组、头穴丛刺组大鼠脑组织中 GAP-43 mRNA 含量于 3 个时间点均较模型组增强($P<0.05$),两组之间差异无统计学意义($P>0.05$),提示两种针刺方法均可促进脑损伤后 GAP-43 mRNA 表达,促进轴突生长及可塑性重建。

在针刺和其他疗法结合研究方面,李红颖等[52]以 Wistar 大鼠为研究对象,随机分为模型组、对照组和康复组 3 组,各组又根据针刺时间分为 7、14、28 天,线栓法制备 MCAO 模型,对照组于造模后 24 h 取百会透曲鬓针刺治疗,针法为捻转 1 min 后留针 30 min,每天 1 次,6 天为 1 个疗程,康复组在针刺的同时进行康复训练,包括滚筒训练、平衡训练等,并于规定时间进行神经功能评分、取材,电镜观察梗死区域突触数目和结构变化,结果显示对照组、康复组在 3 个时间点神经功能评分差异有统计学意义($P<0.05$),且随时间延长,差异越明显。电镜结果显示康复组突触结构完整清晰,数目明显增多,间隙变窄,膜活性区域增大,突触后致密物质增厚,提示头穴透刺加康复训练能促进突触重建及新生突触形成,促进损伤神经元突触重塑。

3.3.2 电针 电针是在针刺腧穴“得气”后,于针上通以接近人体生物电的微量电流波,以持续刺激穴位,达到防治疾病的一种疗法。聂煌等[53]用电流强度 1 mA、频率 2/15 Hz 的疏密波,刺激 MCAO 模型

大鼠百会穴 30 min，每天 1 次，持续 5 天，电镜观察突触超微结构，免疫组化观察 SYN 和 NGF 表达的变化，结果显示缺血后 7 天，脑组织突触面数密度、突触连接带面密度、突触体密度、突触后致密物质（PSD）及突触间隙宽度均较假手术组降低，电针预处理组上述指标低于假手术组，但高于缺血组（$P<0.05$）；突触素 p38 含量表达两组均较假手术组降低，NGF 两组均较假手术组高，且以电针组明显（$P<0.05$），提示电针可以提高突触连接带的总面积，上调缺血后 PSD 蛋白表达，促进突触间信息传递，促进损伤后神经重塑，其机制可能与电针上调 NGF 蛋白表达有关。韩永升等[54]对 MCAO/R 模型大鼠双侧内关、水沟、三阴交及百会穴进行针刺，留针 30 min，每天1 次，免疫组化法观察脑组织 GAP43、SYN 表达的变化，结果显示模型组大鼠脑组织 GAP43 于损伤后 7 天出现表达，14 天时减少，SYN 于损伤后 14 天表达上升，电针组两者各时间点表达均较模型组增多（$P<0.01$，$P<0.05$），提示电针可通过增强 GAP43 表达促进轴突生长和再生，提高 SYN 的表达促进脑损伤后突触重塑。

电针干预对轴突生长导向因子及神经递质的影响研究也有开展。Slits 是具有促进轴突生长与突触形成的分泌型糖蛋白，是轴突生长导向因子之一，能与其特异性受体 Robos 结合，促进轴突生长和神经纤维定位。有研究显示，其对脑损伤后神经再生发挥重要作用[55]。吕凯等[56]研究显示，采用电针针刺“内关”、“足三里”，可明显上调 Slits/Robos 表达，并延长其作用时间，提示电针干预可促进脑损伤后神经导向因子的表达，促进损伤修复。赵丹等[57]研究显示，电针干预可增加 CIRI 后脑内神经递质 DA 受体 D1、D2 的数量及功能，促进 DA 能神经元的重塑，发挥脑保护作用。

在电针和其他疗法联合应用方面，杨丽霞等[58]用线栓法制备 SD 大鼠 MCAO 模型，随机分为对照组、假手术组、康复组和电针加康复组共 4 组，康复组大鼠进行滚筒训练和平衡木训练，每天 30 min，6 天为 1 个疗程，电针加康复组在康复训练的基础上加用电针刺激，于相应时间取材，免疫组化法检测缺血侧脑组织 MAP-2 蛋白表达的变化，结果显示，电针加康复组 MAP-2 表达在术后 14、28 天明显增加（$P<0.01$），提示电针联合康复训练对 CIRI 后期神经生长和修复蛋白 MAP-2 表达有促进作用，改变损伤后神经可塑性，促进突触重塑和神经再生。程杰等[59]将 MCAO 模型大鼠随机分为假手术组、模型组、左归丸组、电针组及针药结合组，利用免疫组化法观察中药左归丸联合电针百会、大椎、心俞、肾俞等穴位对 CIRI 后脑组织 SYN 表达的变化，结果显示脑组织 SYN 含量随时间延长呈现先增后减的变化趋势，而左归丸和电针干预均可上调 SYN 表达，且以两者联合应用作用明显（$P<0.01$），提示具有滋阴补肾、填精益髓功效的左归丸和电针联合能显著促进 CIRI 后缺血部位突触重塑，参与神经修复。

神经元可塑性研究作为近年来缺血性脑损伤研究领域的热点，越来越受到学者们关注，促进脑缺血后神经重塑成为改善 CIRI、减轻因损伤造成的神经功能障碍的重要途径。如何更加有效的干预神经元可塑性，促进损伤后神经重塑，成为 CIRI 治疗中面临的关键问题之一。关于缺血性脑损伤后神经元可塑性研究已有较多开展，并在突触可塑性水平取得一定进展，发现了组织微环境、NTF、兴奋性和抑制性神经递质等影响神经元可塑性的因素，但就这些因素的具体作用机制尚未完全清楚，各个因素间相互作用研究较少，如何将现有的研究成果与临床实际结合，解决实际问题，还需进一步研究。

中医药以其独特的治疗优势，多层次、多靶点调节 CIRI 后神经元可塑性，对影响神经元可塑性的部分因素的作用明显，效果显著。但也存在以下问题：中医药对其干预作用大多是通过动物实验研究证实，如何安全有效的应用到临床还需进一步研究；目前的研究结果大多只是说明了中医药对神经元可塑性有调节作用，但具体的机制及相互影响的研究较少；已有的资料中，所研究中药的种类较少，中药复方多为自拟方，成方研究较少；针刺治疗对其机制研究的重点在 NTF 及相关抑制性蛋白方面，神经递质及轴突生长导向因子方面的研究较少。因此，就中医药干预促进缺血性脑损伤后神经重塑研究还需进一步探索。

参 考 文 献

[1] Woodruff TM, Thundyil J, Tang SC, et al. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke[J]. Mol Neurodegener, 2011, 6(1): 11.

[2] O'Donnell MJ, Xavier D, Diener C, et al. Rationale and design of INTERSTROKE: a global case-control study of risk factors for stroke[J]. Neuroepidemiology, 2010, 35(1): 36-44.

[3] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study[J]. Lancet, 2010, 376(9735): 112-123.

[4] 王红梅,贺永贵,伊红丽,等. 脑缺血再灌注损伤发生机制及治疗进展[J]. 河北联合大学学报(医学版), 2014, 16(2): 186 -188.
[5] 卓大宏. 中国康复医学[M].第 2 版. 北京:华夏出版社, 2003:36.
[6] 陈琳, 黄红云. 神经修复学学科体系若干问题探讨[J]. 中国修复重建外科杂志, 2009, 23(3): 366 -370.
[7] Hoang S, Liauw J, Choi M, et al. Netrin-4 enhances angiogenesis and neurologic outcome after cerebral ischemia[J]. J Cerebr Blood Flow Metab, 2009, 29(2): 385 -397.
[8] 刘成勇, 徐鸣曙, 葛林宝. 脑缺血再灌注后神经可塑性的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2012, 7(11): 902 -906.
[9] Zhang X, Poo MM. Progress in neural plasticity [J]. Sci China Life Sci, 2010, 53(3): 322 -329.
[10] 朱镛连主编. 神经康复学[M].北京:人民军医出版社, 2001:3 -12.
[11] 季力, 崔晓. 丰富环境对脑神经可塑性的影响[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2013, 10(2): 99 -101.
[12] 何志勇, 胡艳兵. 针刺对神经可塑性影响的研究进展[J]. 中国医药导报, 2013, 10(21): 50 -52.
[13] Pekna M, Pekny M, Nilsson M. Modulation of neural plasticity as a basis for stroke rehabilitation [J]. Stroke, 2012, 43(10): 2819 -2828.
[14] Gao Z, van Beugen BJ, De Zeeuw CI. Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning[J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(9): 619 -635.
[15] 刘敬霞, 刘轲, 李建生, 等. 脑脉通联合骨髓间充质干细胞移植对脑缺血大鼠神经元突触重建的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 940 -943.
[16] Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behavior[J]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(12): 861 -872.
[17] Gillick BT, Zirpel L. Neuroplasticity: an appreciation from synapse to system[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2012, 93(10): 1846 -1855.
[18] Luo Y, Xu NG, Yi W, et al. Study on the correlation between synaptic reconstruction and astrocyte after ischemia and the influence of electroacupuncture on rats[J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(10): 750 -757.
[19] 郑磊, 朱建国, 袁栋才. 脑卒中后内源性神经修复的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(1): 95 -98.
[20] Bosch M, Castro J, Saneyoshi T, et al. Structural and molecular remodeling of dendritic spine substructures during long-term potentiation[J]. Neuron, 2014, 82(2): 444 -459.
[21] Collingridge GL, Peineau S, Howland JG, et al. Long-term depression in the CNS[J]. Nat Rev Neurosci, 2010, 11(7): 459 -473.
[22] 卢玺宇, 屈强. N-甲基-D-天冬氨酸受体介导神经突触长时程增强的研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(16): 2424 -2426.
[23] Reinés A, Cereseto M, Ferrero A, et al. Maintenance treatment with fluoxetine is necessary to sustain normal levels of synaptic markers in an experimental model of depression: correlation with behavioral response[J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(8): 1896 -1908.
[24] Hermann DM, Buga AM, Popa-Wagner A. Neurovascular remodeling in the aged ischemic brain [J]. J Neural Transm (Vienna), 2015, 122(1): S25-S33.
[25] Pernet V, Schwab ME. The role of Nogo-A in axonal plasticity, regrowth and repair[J]. Cell Tissue Res, 2012, 349(1): 97 -104.
[26] Reitmeir R, Kilic E, Kilic U, et al. Post-acute delivery of erythropoietin induces stroke recovery by promoting perilesional tissue remodeling and contralesional pyramidal tract plasticity [J]. Brain, 2011, 134(Pt 1): 84 -99.
[27] Ascano M, Bodmer D, Kuruvilla R. Endocytic trafficking of neurotrophins in neural development [J]. Trends Cell Biol, 2012, 22(5): 266 -273.
[28] Shakhbazau A, Martinez JA, Xu QG, et al. Evidence for a systemic regulation of neurotrophin synthesis in response to peripheral nerve injury [J]. J Neurochem, 2012, 122(3): 501 -511.
[29] 吴莎, 华清泉, 杨琨, 等. 脑源性神经营养因子研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(9): 3988 -3990.
[30] 刘健, 杨小玉, 杨茂光, 等. 中枢神经损伤后 GAP-43 蛋白对神经再生及轴突导向作用及其机制的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2013, 39(1): 180 -183.
[31] 郭涛, 王新华, 石磊, 等. 大鼠脑缺血再灌注后海马 CA1 区星形胶质细胞与突触可塑性的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(11): 23 -25.
[32] 刘洋, 孙建宁, 董世芬, 等. 永久性局灶性中动脉阻断脑缺血(pMCAO)模型大鼠脑内突触相关蛋白表达的免疫组织化学观察[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(8): 43 -47.
[33] 黄海涛, 刘华蔚, 胡敏, 等. 神经营养因子促周围神经再生的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2013, 29(5): 599 -602.

[34] 解登梅, 刘晓晴, 李敏, 等. 缺血性脑卒中与神经递质的关系[J]. 中外医学研究, 2011, 9(15): 154 -157.
[35] 倪炜, 王正朝, 黄晓红. 钙调蛋白及其结合蛋白对神经递质释放的调控作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2013, 29(4): 316 -324.
[36] McDonald CL, Bandtlow C, Reindl M. Targeting the Nogo receptor complex in diseases of the central nervous system [J]. Curr Med Chem, 2011, 18(2): 234 -244.
[37] 赵瑞, 康晓刚, 王莹, 等. Nogo 及其受体复合体在中枢神经系统疾病中的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2013, 29(1): 89 -93.
[38] 袁逖飞, 彭瀚, 徐聪, 等. 轴突生长导向因子简介[J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(11): 1847 -1849.
[39] 刘晓梅, 刘斌, 陈尚. 红景天苷对局造性脑缺血再灌注大鼠神经可塑性的影响[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(1): 27.
[40] Ahmed T, Enam SA, Gilani AH. Curcuminoids enhance memory in an amyloid-infused rat model of Alzheimer's disease [J]. Neuroscience, 2010, 169(3): 1296 -1306.
[41] 李高文, 徐英, 库宝善, 等. 姜黄素的中枢药理作用研究进展[J]. 神经药理学报, 2011, 1(2): 48 -58.
[42] 郑关毅, 石旺清, 陈晓东, 等. 毛冬青甲素对大鼠脑缺血再灌注后 b-FGF、GAP43 的表达及神经元再生的影响[J]. 药学学报, 2011, 46(9): 1065 -1071.
[43] 潘发福, 梁明春, 刘卉芳, 等. 雷公藤内酯醇对慢性脑缺血模型大鼠海马突触素和突触后致密物 95 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(14): 2964 -2967.
[44] 李伟荣, 陈瑞玉, 黄天来, 等. 天然冰片对小鼠脑内氨基酸类神经递质含量的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(2): 164 -167.
[45] 王海涛, 杨明峰, 曹晓岚, 等. 补阳还五汤联合运动训练对脑梗死大鼠神经元突触重建的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 132 -135.
[46] 马岱朝, 陈卫银, 李红刚, 等. 参芎滴丸对大鼠脑缺血再灌注后神经可塑性的影响[J]. 中成药, 2012, 34(5): 814 -818.
[47] 郜峦, 王键, 胡建鹏, 等. 益气活血法对脑缺血再灌注大鼠 MAP-2 及 NOGO-A 蛋白表达的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(5): 23 -25.
[48] 厍宇, 郜峦. 益气活血法对脑缺血再灌注损伤后神经可塑性影响的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(2): 197 -199, 209.
[49] 胡怀强, 周永红, 曹秉振, 等. 复健片对脑梗死后大鼠脑组织神经生长导向因子的影响[J]. 中华中医药杂志(原中国医药学报), 2010, 25(4): 594 -596.
[50] 王淑兰, 倪光夏. 针刺督脉经穴对局造性脑缺血再灌注大鼠缺血半暗带 MAP-2、NF-L mRNA 表达的影响[J]. 上海针灸杂志, 2013, 32(3): 221 -223.
[51] 客蕊, 朱文增, 东贵荣, 等. 头穴丛刺法对急性脑梗死大鼠生长相关蛋白 -43 mRNA 表达的影响[J]. 针灸临床杂志, 2010, 26(4): 47 -49.
[52] 李红颖, 单晶丽, 王凤军. 头穴透刺加康复对脑梗死大鼠脑可塑性的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(1): 73 -75.
[53] 聂煌, 苏宁, 黄怡, 等. 电针预处理对脑缺血后突触结构的影响[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2012, 11(2): 132 -135.
[54] 韩永升, 徐银, 韩咏竹, 等. 电针对局造性脑缺血再灌注大鼠运动功能及神经可塑性的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(8): 92 -97.
[55] Slováková J, Speicher S, Sánchez-Soriano N, et al. The actin-binding protein Canoe/AF-6 forms a complex with Robo and is required for Slits-Robo signaling during axon pathfinding at the CNS midline[J]. J Neurosci, 2012, 32(29): 10035 -10044.
[56] 吕凯, 李凤, 龚标, 等. 电针对局造性脑梗死大鼠皮质 Slits/Robo1 表达的影响[J]. 针刺研究, 2013, 38(4): 265 -270.
[57] 赵丹, 雷慧, 葛林宝, 等. 多巴胺 D1、D2 受体在脑缺血后神经可塑性中的作用及电针的影响[J]. 山东医药, 2010, 50(8): 109 -110.
[58] 杨丽霞, 刘芳. 经颅电刺激加康复训练对脑缺血再灌大鼠功能恢复和微管相关蛋白 -2 的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(8): 750 -753.
[59] 程杰, 唐巍, 房慧岭, 等. 电针结合左归丸对脑缺血再灌注大鼠 SYN 表达及突触超微结构的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(9): 82 -85.

(收稿:2014 -05 -05　修回:2016 -11 -20)
责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶

中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志　中国中西医结合杂志