

## 小脑顶核刺激脑保护机制研究进展

阿力木江, 张润峰 综述, 胡大一 审校

[摘要] 有关小脑顶核研究的历史可追溯到 19 世纪,但对小脑的“邻居”大脑领域的研究进展限制了有关小脑的研究步伐。近 30 年来,随着小脑顶核刺激脑保护作用的发现,使得该方向的研究得到迅速发展。目前,小脑顶核刺激的脑保护作用已得到公认,具体机制主要集中在改善脑梗死周围的电不稳定性,降低缺血诱发的梗死周围去极化和皮质扩散性抑制;抑制梗死后微血管内的炎症反应;抑制细胞凋亡;减少神经元损伤;促进脑缺血后血管新生等方面,笔者对此进行回顾并对进一步的研究方向提出展望。

[关键词] 小脑;顶核;电刺激;综述

Advance in Research on Brain Protection Mechanisms of Fastigial Nucleus Stimulation (review) Ali Mujiang, ZHANG Run-feng, HU Da-yi. The Center of Heart, Lung and Vascular Diseases, Tongji University, Shanghai 200092, China

**Abstract:** The research on fastigial nucleus could be traced back to 19th century. However the great achievements on cerebrum overshadowed the importance of cerebellum and its nucleus. In recent 30 years, with the finding of brain protection effect of fastigial nucleus stimulation, much attention has been given to this field. Now its widely accepted that electrical stimulation of fastigial nucleus has brain protection effect and concrete mechanisms can be concluded as: improving the electrical instability around the infarct zone, reducing peri-infarction depolarizing wave and cortical spreading depression; suppressing microvessels inflammatory reaction; inhibiting cell apoptosis; reducing the neurons damage and facilitates neovascularization and so on. These new discoveries was reviewed and further expectation on this field was put forward by the authors.

**Key words:** cerebellum; fastigial nucleus; electrical stimulation; review

[中图分类号] R338.2 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2007)08-0718-03

[本文著录格式] 阿力木江,张润峰 综述,胡大一 审校. 小脑顶核刺激脑保护机制研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(8): 718—720.

## 1 小脑顶核刺激(fastigial nucleus stimulation, FNS)研究的历史

很早人们就发现,刺激小脑的特定部位可引起心率、血压和呼吸的改变。1969 年,Chida 和 Iecada 等分别报道了电刺激小脑顶核(fastigial nucleus, FN)可引起大鼠心率加快和血压升高。随后在猫、狗、猿类以及人类中先后发现同样的反应,被称为顶核升压效应(fastigial pressor response, FPR)。在研究 FPR 时, Doba 和 Reis 发现了电刺激小脑顶核可引起脑血流增加,其效应可达未刺激前的 3 倍,但不伴随脑组织代谢改变。随后, Reis 等又在脑中动脉梗死(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠模型中发现,预先刺激小脑顶核可以减小梗死面积 40%~50%,使肢体功能明显改善,并能使缺血皮质区表现的异常脑电图得以恢复。这种保护效应甚至在梗死后 6 h 内仍具有减轻脑水肿、缩小梗死面积的作用。因此, Reis 等提出了“条件性中枢神经源性神经保护”概念,认为高等动物机体有一种固有的自身保护机制,在受到内外环境刺激时被激活,并通过一系列神经反射,使大脑对缺血、缺氧等伤害性刺激的耐受性增高。

早期人们认为, FNS 的保护作用可能与局部脑血流的增加有关,但研究发现, FNS 所产生的脑保护效应在刺激终止后 10 d 内仍然存在,显然不能用短暂的脑血流增加解释。此外, FNS 只增加血供正常脑区的血流,而缺血半暗带(ischemic penumbra, IP)及缺血中心区血流并没有改变,提示 FNS 的脑保护作用机制并不完全取决于脑血流的增加,还有其他机制参与。对 FNS 的脑保护机制,目前认为主要在以下几个方面:①改善脑梗死周围的电不稳定性,降低缺血诱发的梗死周围去极化和皮质扩散性抑制;②抑制梗死后微血管内的炎症反应;③抑制细胞凋亡;④减少神经元损伤;⑤促进脑缺血后血管新生。

## 2 FNS 可改善脑梗死周围的电不稳定性

### 2.1 梗死周围去极化(perifarcion depolarizing waves, PIDs)

作者单位:同济大学心肺血管中心,上海市 200092。作者简介:阿力木江(1974-),男,维吾尔族,新疆乌鲁木齐人,主治医师,博士研究生,主要从事心血管临床研究工作。

研究表明,局部缺血性梗死不仅可以引起梗死中心区域脑组织坏死,而且还可以在梗死周围 IP 内形成 PIDs,主要表现为梗死开始 2~3 min 后出现的反复自发去极化,可导致梗死周边区域能量储备耗竭并加速细胞死亡。PIDs 出现的数量和频率与梗死体积呈正比。MCAO 前立即电刺激小脑顶核可延长其不应期,减少发作数量和频率 50%以上, MCAO 前 3 天进行 FNS 可完全消除 PIDs,从而减小梗死面积,而且这种作用可以维持 72 h<sup>[1]</sup>,即使在 MCAO 后进行 FNS 仍然可以发挥保护作用。

### 2.2 皮质扩布性抑制(cortical spreading depression, CSD)

PIDs 与另一种脑组织电活动非常类似,即 CSD。CSD 是一种伴有细胞膜去极化的短暂而可逆的电活动抑制,由局部高浓度 K<sup>+</sup>的应用或皮质电刺激诱发,可以向大脑皮质及其他灰质区域扩布。在非缺血的脑组织, CSD 与脑损伤无关,甚至具有保护作用。但经历缺血损伤后, CSD 可能与神经元的死亡有关。研究发现, FNS 可以增高 CSD 的发作阈值,并降低传导频率,但只有在 MCAO 前刺激才有效,提示 FNS 对 CSD 的作用与 PIDs 的抑制可能有不同的机制参与。考虑到神经保护的时间性, Golanov 等认为真正起到神经保护的可能是 FNS 对 PIDs 的抑制<sup>[1]</sup>,而且认为皮质兴奋性的急性抑制可能对持续的神经保护意义不大,可能在神经保护中起到启动器的作用。

FNS 抑制 CSD 的机制不甚明了,但很可能与离子传导,特别是 K<sup>+</sup>有关,使用 K<sup>+</sup>通道阻断剂可以增加 CSD 的传导速度,而 K<sup>+</sup>通道的开放可以引起细胞膜超极化并增加对除极刺激的耐受性。PIDs 的出现同样与神经元细胞膜上的 ATP 敏感性 K<sup>+</sup>通道(Katp)活性有关。预先刺激小脑顶核 1 h 可使大脑皮质神经元膜上的 Katp 开放时间延长,细胞外 K<sup>+</sup>外流增加, Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>内流减少,神经元胞膜静息电位升高,兴奋性下降,产生 PIDs,使传导受阻,减少脑组织能量消耗。相反,预先使用 Katp 阻断药物可以部分消除 SHR 大鼠 FNS 的神经保护作用<sup>[2]</sup>。基础实验证实, Katp 通道亚基广泛表达于不同脑区<sup>[3,4]</sup>,包括皮质和海马锥体及中间神经元、纹状体、下丘脑多个核团、γ-氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)能神经元、多巴胺能黑质神经元、迷走神经背核和其他脑干神经元等。FNS 对

Katp 的调节作用可以部分解释局部小脑顶核刺激引起的广泛的神经保护。

值得注意的是, 优降糖只能部分阻断 FNS 的神经保护作用, 而且在 WKY 和 Fisher 大鼠中不能逆转 FNS 的作用, 表明 Katp 不仅存在种属分布差异, 而且 FNS 的神经保护作用还有其他机制参与。

### 3 FNS 可抑制梗死后微血管内的炎症反应

炎症反应作为组织坏死引发的一种反应, 具有清除坏死物和修复作用, 但同时机体产生不利影响。炎症引起的细胞因子大量释放可导致神经细胞破坏和死亡, 加重脑水肿, 造成微循环障碍。夏一鲁等发现, FNS 可以降低缺血脑组织的髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性<sup>[5]</sup>, 而 MPO 是反映炎症细胞在局部浸润的指标, 因而推测 FNS 可以减轻局部炎症反应, 起到缺血保护作用。

#### 3.1 FNS 与核转录因子 $\kappa$ B (nuclear factor $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)

NF- $\kappa$ B 是炎症反应的中心环节, 在脑缺血再灌注早期广泛表达并激活, 活化的 NF- $\kappa$ B 转位入核内, 启动多个基因的转录和表达, 包括前炎症细胞因子, 如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和 TNF- $\beta$ 、白细胞介素 (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、致炎酶原如内皮细胞型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 和诱生型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、黏附因子如细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、ICAM-2, 以及 COX2 等, 参与脑缺血后炎症损害。大鼠脑出血后, 血肿周围组织 NF- $\kappa$ B 表达明显增加, 而预先进行 FNS 可降低其表达, 减轻血肿周围组织的炎症损害<sup>[6]</sup>。FNS 可明显增加脑缺血/再灌注大鼠脑微血管内皮细胞  $\kappa$ B 抑制因子- $\alpha$  (inhibitor of  $\kappa$ B  $\alpha$ , I $\kappa$ B- $\alpha$ ) mRNA 的表达<sup>[7]</sup>, 抑制 NF- $\kappa$ B 核转位发生, 减弱 NF- $\kappa$ B DNA 结合活性和 NF- $\kappa$ B 转录激活功能, 对局灶脑缺血/再灌注后 NF- $\kappa$ B 的活化具有明显遏制作用<sup>[8]</sup>。目前认为, FNS 对 NF- $\kappa$ B 过度活化的直接调控作用可能是其广泛抗炎作用的重要机制之一。

#### 3.2 FNS 与热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70)

HSP70 是一种应激保护蛋白, 可直接抑制 I $\kappa$ B 的降解和 NF- $\kappa$ B 核转录的发生<sup>[9]</sup>, 遏制 NF- $\kappa$ B 的激活, 降低 iNOS 的表达, 抑制巨噬细胞和小胶质细胞的激活, 从而减轻脑缺血后的炎症损害。邓志宽等发现, 电刺激大鼠小脑顶核可使对侧脑皮质产生 HSP70 预置性表达 (包括感觉皮质及基底节), 以刺激后 1 d 表达最为显著, 持续 3 d, 到第 7 天降至正常水平<sup>[10]</sup>。曾锦旗等研究发现, FNS 能减轻海马 CA1 区神经细胞坏死与凋亡, 促进 HSP70 表达, 抑制 NF- $\kappa$ B 表达, 其作用至少可持续 7 d, 表明 FNS 上调 HSP70 表达可能是神经保护机制之一<sup>[11]</sup>。

此外, 预先 FNS 可以使 IP 内 iNOS mRNA 的表达下调 90%, 活性降低 44%, 且 MCAO 之后仍然具有抑制 iNOS mRNA 表达的功能<sup>[12]</sup>。可见 FNS 神经保护的炎症机制相当复杂, 涉及诸多炎症介质的参与, 决定了其强大的神经保护效应。

### 4 FNS 可抑制神经细胞凋亡

4.1 FNS 与 Caspase 家族 凋亡在缺血引起的损伤中扮演着重要的角色, 而 Caspase-3 是最终执行者。研究显示, FNS 可使 IP 内凋亡神经元数量减少 50% 以上, 使细胞凋亡发生高峰时间向后推迟 1 倍。进一步的研究显示, FNS 可使大鼠 IP 区脑组织 Caspase-3 mRNA 的表达降低 63%, 使凋亡抑制因子  $\kappa$ AP mRNA 的表达增加约 133%<sup>[12]</sup>。Zhou 等发现, FNS 对星形胶质细胞孵化的脑组织凋亡具有明显的抑制作用, 主要表现在抑制线粒体内细胞色素 C 的释放和 Caspase-3 的激活<sup>[13]</sup>。因此, 推测 FNS 通过阻断凋亡的启动和执行过程, 抑制大脑皮质 IP 区

神经元的凋亡起到神经保护作用。

4.2 FNS 与线粒体 线粒体作为细胞能量供应站, 对维持细胞正常结构和功能具有重要意义。线粒体损伤同样可以启动凋亡程序, 诱发细胞损伤。在接受凋亡信号后, 线粒体内、外膜之间的通透性转换孔 (permeability transition pore, PTP) 开放, 线粒体膜通透性增加, 导致线粒体膜电位消失和正常情况下位于线粒体内的前凋亡蛋白向胞浆内转移。这些前凋亡蛋白, 特别是细胞色素 C 与凋亡蛋白酶激活因子 (apoptotic protease activating factor, Apaf) 相互作用可以激活 Caspase-9, 并最终导致细胞凋亡。Bcl 家族 (包括 Bcl-2 和 Bax) 负责控制膜通透性, Bax 在线粒体上插入位点的改变可导致线粒体膜通透性跃迁 (mitochondrial permeability transition, MPT)。MPT 的发生使线粒体外膜通透性增加, 水和电解质进入线粒体基质, 导致基质水肿, 线粒体肿胀, 诱导细胞凋亡<sup>[14]</sup>。Zhou 等研究发现, FNS 有利于线粒体在  $\text{Ca}^{2+}$  超载时维持正常功能并抑制各种损伤因子对线粒体的损害, 主要表现在 FNS 增加线粒体对  $\text{Ca}^{2+}$  的摄取能力, 在  $\text{Ca}^{2+}$  超载的情况下协助维持跨膜电位  $\Delta\Psi_m$ , 降低  $\text{Ca}^{2+}$  诱导的线粒体呼吸抑制, 减少 mastoparan 与钙诱导的线粒体细胞色素 C 释放和降低 Bax 在线粒体膜中的插入等<sup>[15]</sup>。

4.3 其他 DNA 氧化损伤是脑缺血后细胞损伤的主要机制。FNS 可以上调 Roggl mRNA 和 Kur-70 mRNA 的表达, 减少 MCAO 大鼠缺血脑区 8-羟基脱氧鸟嘌呤 (8-ohdG) 含量, 提高 DNA 氧化损伤的修复能力, 减少神经元凋亡<sup>[16,17]</sup>。余刚等发现, 预先 FNS 可明显减少脑缺血组织中 cPKC $\gamma$ 、nPKC $\delta$  免疫反应阳性细胞数<sup>[18]</sup>, 表明 FNS 可以通过下调 PKC 的表达, 减少缺血神经元凋亡。

### 5 FNS 可减少神经元损伤

减轻神经元损伤是 FNS 保护缺血性损伤的另一个方面。研究发现, 脑梗死患者急性期血清神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 的浓度明显高于正常人, 而特异性烯醇化酶是反映神经元损伤严重程度和梗死范围大小的有效指标。亦有研究发现, FNS 后患者血清特异性烯醇化酶浓度明显降低, 提示 FNS 具有保护神经元、减轻损害的作用<sup>[19]</sup>。

5.1 FNS 与兴奋性神经递质 缺血、缺氧可使大量兴奋性氨基酸 (excitatory amino acids, EAAs) 和单胺类神经递质释放增加。由于能量耗竭, 灭活减少, 重摄取受到抑制, 从而使脑组织细胞外 EAAs 和单胺类神经递质蓄积, 产生兴奋毒性作用, 并通过神经细胞内钙超载, 产能减少, 耗能增加, 生物膜进一步受损, 促使细胞坏死和凋亡<sup>[20]</sup>, 或通过产生大量的自由基, 损伤细胞膜, 破坏核酸和蛋白质, 促使细胞死亡。董为伟等的研究显示, FNS 可使大鼠 MCAO 再灌注 IP 细胞外谷氨酸含量显著下降, 抑制神经元型一氧化氮合酶 (neuronal nitric oxide synthase, nNOS) mRNA 的表达<sup>[12]</sup>, 提示 FNS 也可通过抑制谷氨酸的释放, 减轻缺血早期的神经元病理性损害起到神经保护作用。

5.2 FNS 与钙蛋白酶 钙蛋白酶是一种钙依赖的中性蛋白酶, 在病理情况下 (如抽搐、外伤及脑缺血等),  $\text{Ca}^{2+}$  过度内流细胞内, 使钙蛋白酶异常激活。由于钙蛋白酶的底物包括细胞结构及骨架蛋白、多种受体蛋白和酶, 以及某些细胞转录因子和核蛋白等<sup>[21]</sup>, 钙蛋白酶在缺血时的异常激活可使这些底物被过度降解, 导致神经元结构和功能受损, 严重时可能发生坏死<sup>[22]</sup>, 故抑制钙蛋白酶活性可显著减轻缺血时神经元的损伤及死亡<sup>[23]</sup>。研究表明, FNS 可通过促进钙蛋白酶抑制蛋白的表达, 抑制钙蛋白酶的活性, 在脑缺血及再灌注过程中起神经保护作用。钙蛋白酶抑制蛋白是细胞内钙蛋白酶特异性抑制蛋白, 可通过与已激活的钙蛋白酶形成复合物阻断其活性, 或作为钙蛋白酶的底物消耗激活的钙蛋白酶等方式抑制钙蛋白酶的活

性<sup>[24]</sup>。FNS 可能是通过促进钙蛋白酶抑制蛋白的表达,抑制钙蛋白酶的活性。

此外,有研究发现 FNS 具有抑制 COX2 蛋白表达,降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量的作用,提示 FNS 可能通过清除体内氧自由基,抗脂质过氧化损伤实现脑保护作用,促进神经功能的恢复<sup>[25]</sup>。

## 6 FNS 可促进脑缺血后血管新生

血管新生对坏死后组织恢复具有重要的意义。新血管的形成来源于先前存在的血管内皮细胞增殖,而内皮细胞增殖有赖于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的刺激。既往的研究发现,脑缺血后血流增加可诱导 VEGF 和血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)大量表达,使毛细血管新生<sup>[26]</sup>。FNS 具有增加脑缺血后脑血流量的作用,因此推测 FNS 可能具有诱导 VEGF 和 VEGFR 表达的作用,VEGF 与 VEGFR 结合后能促进内皮细胞分裂、增殖,使毛细血管新生。关永林等研究 FNS 对局部脑缺血后 VEGF 表达和毛细血管新生的影响后发现, MCAO 组动物在缺血周边区神经元、缺血侧软脑膜细胞、海马神经元均有 VEGF 弱表达, FNS 组较 MCAO 组在上述部位有 VEGF 强阳性表达,证实 FNS 可促进 VEGF 的产生<sup>[27]</sup>,而且对 MCAO 大鼠进行 FNS 后,大鼠脑组织缺血周边区 VEGF、内皮细胞和毛细血管数较 MCAO 未刺激组明显增加,表明 FNS 具有促进血管再生作用。

## 7 结语

有关 FNS 与神经保护机制的研究仍在继续,目前很难确定哪一种机制在 FNS 中占主导地位。Golanov 等发现,在 MCAO 刚开始前和 3 d 后,局部使用优降糖不能逆转 FNS 的保护作用,提示 Katp 不是惟一的保护通道,因而认为 FNS 的保护涉及了两个阶段<sup>[4]</sup>。早期阶段通过 Katp 的开放调节神经元对兴奋性刺激的耐受性,后期特别是 3 d 后则通过抑制炎症反应和改变基因表达,抑制细胞凋亡实现神经保护<sup>[28]</sup>。兴奋性谷氨酸可通过与 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体结合参与 CSD 的形成,而 NMDA 受体拮抗剂可阻止 CSD。HSP70 既可以减轻炎症反应,又可以通过抑制凋亡早期成分——应急激活的蛋白激酶,使神经元免于凋亡,提示各种机制相互影响和依赖,共同形成了 FNS 强大的神经保护作用。

尽管 FNS 的神经保护作用在 20 世纪 80 年代已被发现,但直到近 10 年,对其保护作用机制的认识才得到逐渐深化,并受到临床重视。利用该原理研制的脑循环功能治疗仪(又称小脑电刺激仪)采用生物仿生电流,在枕后部乳突处进行电刺激,通过对后颅窝内脑组织尤其小脑顶核的作用,发挥中枢神经源性神经保护作用<sup>[29]</sup>。目前,该治疗仪已开始应用于脑卒中和脑外伤、老年痴呆症等疾病的康复治疗<sup>[30]</sup>。王艺明等研究发现, FNS 后心率变异性(heart rate variability, HRV)各项指标发生变化<sup>[31]</sup>,提示 FNS 可提高大鼠脑梗死后自主神经活性。根据此原理,也有人开始探索 FNS 与心血管系统间的联系,探索将 FNS 用于急性心肌梗死后心脏性猝死的预防<sup>[32]</sup>。相信随着研究的深入, FNS 将发挥更大的治疗作用,造福于更多的患者。

## [参考文献]

- [1] Golanov EV, Reis D. Neuroprotective electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus attenuates expression of perinfarction depolarizing waves(PIDs) and inhibits cortical spreading depression[J]. Brain Res, 1999, 818(2): 304—315.
- [2] Golanov EV, Christensen D, Reis D. Role of potassium channels in the central neuroprotection elicited by cerebellar stimulation in rat[J]. Brain Res, 1999, 842(2): 496—500.
- [3] Zhou M, Tanaka O, Sekiguchi M, et al. Localization of the ATP-sensitive potassium channel subunit (Kir 6.1/uK(ATP)-1) in rat brain[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1999, 74(1): 15—25.

- [4] Zhou M, Tanaka O, Suzuki M, et al. Localization of pore-forming subunit of the ATP-sensitive K channel, Kir 6.2, in rat brain neurons and glial cells[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2002, 101(1-2): 23—32.
- [5] 夏一鲁, 罗勇, 董为伟, 等. 电刺激小脑顶核对脑卒中大鼠的治疗作用与机制[J]. 中风与神经疾病杂志, 1999, 16(1): 3—5.
- [6] Zeng JQ, Dong WW. Effects of cerebral vascular function treatment instrument(CVFT) on the expression of HSP70 and NF- $\kappa$ B in rat brain after experimental hemorrhagic stroke[J]. Newslett Neurochem, 2000, 13(1): 70.
- [7] Geleza E, Golanov EV, Feinstein L, et al. Cerebellar stimulation reduces inducible nitric oxide synthase expression and protects brain from ischemia[J]. Am J Physiol, 1998, 43, H2035—H2045.
- [8] 万东, 罗勇, 谢鹏. 电刺激小脑顶核对缺血/再灌注大鼠脑组织内 NF- $\kappa$ B 活性及其活化的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28(10): 660—665.
- [9] Heneka T, Sharp A, Klockgether T, et al. The heat shock response inhibits NF- $\kappa$ B activation, nitric oxide synthase type 2 expression, and macrophage/microglial activation in brain[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20, 800—811.
- [10] 邓志宽, 董为伟. 电刺激小脑顶核后感觉皮质和基底节 HSP70 表达变化的研究[J]. 中国神经科学杂志, 2002, 18(2): 499—502.
- [11] 曾锦旗, 董为伟, 余纲. 大鼠局灶性脑缺血/再灌注后海马 CA1 区 NF2B 与 HSP70 的表达与预刺激小脑顶核的作用[J]. 中国老年学杂志, 2002, 22: 289—291.
- [12] 董为伟. 电刺激小脑顶核与中枢神经源性神经保护[J]. 中国工程科学, 2001, 3(11): 32—38.
- [13] Zhou P, Qian LP, Glickstein SB, et al. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus protects rat brain, in vitro, from staurosporine-induced apoptosis[J]. J Neurochem, 2001, 79: 328—338.
- [14] Neumar W. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury[J]. Ann Emerg Med, 2000, 36: 483—506.
- [15] Zhou P, Qian LP, Zhou T, et al. Mitochondria are involved in the neurogenic neuroprotection conferred by stimulation of cerebellar fastigial nucleus[J]. J Neurochemistry, 2005, 95: 221—229.
- [16] 刘竞丽, 董为伟, 李劲频. 电刺激小脑顶核对大鼠局灶性脑缺血/再灌注后 Ku70 表达影响的研究[J]. 中国临床神经科学, 2003, 11(2): 117—120.
- [17] 刘竞丽, 李劲频, 董为伟. 电刺激小脑顶核对大鼠脑缺血/再灌注后氧化性 DNA 损伤的保护作用[J]. 卒中与神经疾病, 2004, 11(3): 140—150.
- [18] 余刚, 罗勇, 彭国光. 蛋白激酶 C 同工酶抑制剂对缺血/再灌注大鼠脑保护作用的实验研究[J]. 卒中与神经疾病, 2002, 9(6): 321—324.
- [19] 喻志源, 骆翔, 王伟, 等. 小脑顶核电刺激对急性脑梗死患者血清NSE 和神经功能缺损的影响[J]. 中国康复, 2003, 18(1): 13—14.
- [20] 牟崇明, 陈玉培. 金属硫蛋白在心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 国外医学: 麻醉学与复苏分册, 2004, 25(5): 291—294.
- [21] Chan L, Mattson P. Caspase and calpain substrates: roles in synaptic plasticity and cell death[J]. J Neurosci Res, 1999, 58: 167—190.
- [22] 邓志宽, 董为伟. 卡配因与神经系统缺血性损伤[J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 2002, 10: 223—235.
- [23] Markgraf G, Velayo L, Johnson P, et al. Six-hour window of opportunity for calpain inhibition in focal cerebral ischemia in rats[J]. Stroke, 1998, 29: 152—158.
- [24] Pal P, Elce S, Jia Z. Dissociation and aggregation of calpain in the presence of calcium[J]. J Biol Chem, 2001, 276: 47233—47238.
- [25] 石正洪, 杨永清, 董为伟, 等. 电刺激小脑顶核对脑缺血再氧化损伤作用的实验研究[J]. 兰州大学学报(自然科学版), 2003, 39(1): 74—76.
- [26] Issa R, Krupinski J, Buiny T, et al. Vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR in human brain tissue after ischemic stroke[J]. Lab Invest, 1999, 79(4): 417—425.
- [27] 关永林, 石正洪, 郑祖根. 电刺激小脑顶核促脑缺血后血管内皮生长因子表达的意义[J]. 兰州大学学报(自然科学版), 2003, 39(5): 79—81.
- [28] Golanov V, Zhou P. Neurogenic neuroprotection[J]. Cellular Molecular Neurobiol, 2003, 23(4/5): 651—663.
- [29] 周洪语, 沈健康, 罗其中. 电刺激小脑顶核治疗缺血性脑损害[J]. 国外医学: 脑血管疾病分册, 2000, 8(4): 216—218.
- [30] 牛陵川, 李涛, 雷靖安, 等. 电刺激小脑顶核治疗脑梗死 70 例[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(10): 795—796.
- [31] 王艺明, 刘兴德, 董为伟. 电刺激小脑顶核对源性自主神经活性的保护作用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28(4): 221—224.
- [32] 张润峰, 陈运贞, 唐克新, 等. 电刺激小脑顶核对大鼠心肌梗死后心脏神经再生的影响[J]. 科技导报, 2006, 1: 27—30.

(收稿日期: 2006-12-30)