

电刺激小脑顶核脑保护作用的分子机制

万东 罗勇

[关键词] 小脑顶核 ; 电刺激 ; 脑缺血 ; 神经保护 ; 综述

中图分类号 : R454 .1 文献标识码 : A 文章编号 : 1006-9771 (2003) 03-0161-05

近十年来 , 国内外学者研究发现 , 电刺激小脑顶核 (cerebellar fastigial nucleus electrical stimulation ,

基金项目 : 1 . 国家自然科学基金 (No . 30040013) ; 2 . 教育部《高等学校骨干教师资助计划》项目 (教育部科技司 [2000] 65-6) ; 3 . 重庆市科委应用基础项目 (渝科计 [2002] 18-93) ; 4 . 重庆市卫生局中医药科研计划项目 (渝中医 [2002] 42-30) 。

作者单位 : 400016 重庆市 , 重庆医科大学附属第一医院神经内科。作者简介 : 万东 (1971-) , 男 , 医学硕士生 , 主治医师 , 主要研究方向 : 脑血管疾病。

FNS)可产生广泛的神经保护作用,并引出了“条件性中枢神经源性神经保护(conditioned central neurogenic neuroprotection, CCNN)”的概念,即高等动物机体内固有的一种自身保护机制,受内外环境刺激后被激活,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,并可持续一段时间。国内外学者借助于经典的神经生理学方法、神经核团毁损、神经纤维示踪术、免疫组织细胞化学等技术进行研究,取得了重要的成果。研究发现,FNS后大脑皮质局部脑血流(regional cerebral blood flow, rCBF)的增加可达对照组的300%,但不伴随脑组织糖代谢率的改变^[1];在造成大鼠永久性大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型之前,预先FNS 1h,可使脑梗塞体积缩小约50%,肢体功能恢复明显改善^[2,3];在大鼠MCAO以后给予FNS 1h,可以减少脑梗塞体积达50%以上,并能恢复缺血皮质区EEG的波幅^[4];而且,只要在大鼠MCAO后6h内给予FNS,均可使梗塞体积缩小,脑水肿减轻^[5]。FNS所产生的缺血脑保护作用可持续10d以上,而rCBF在刺激停止后几分钟就恢复正常,且增加rCBF主要为血供正常的脑区,而非“缺血半影区”及缺血中心区^[3,6]。很明显,FNS的脑保护作用机制不在于rCBF的增加,而是由其他机制所致。具体的保护机制是什么呢?近年来,国内外学者从基因转录、蛋白表达等多个层面作了广泛而深入的研究,得到了一些重要的成果。

1 FNS脑保护作用的分子基础

1.1 下调神经元型一氧化氮合酶(nNOS)的表达 脑缺血/再灌注早期,谷氨酸释放增加,激活NMDA受体,神经元 Ca^{2+} 超载,刺激线粒体产生大量的过氧化物,并激活nNOS使一氧化氮(NO)生成增加;过氧化物和NO结合,生成 ONOO^- 自由基,最终转化成 OH^- 和 NO_2 ,造成DNA、蛋白质和脂质氧化性损伤,蛋白质酪氨酸残基硝化,细胞正常的信号转导受阻。研究发现,FNS可使MCAO大鼠再灌注后缺血半影区细胞外谷氨酸含量明显下降,抑制nNOS mRNA的表达,减轻神经元的病理损伤^[7]。

1.2 抑制多种蛋白酶的活性

1.2.1 钙蛋白酶 钙蛋白酶属于半胱氨酸蛋白酶家族的成员,位于胞浆,其活性与胞浆中 Ca^{2+} 浓度呈正相关。脑缺血后,神经元内 Ca^{2+} 超载,钙蛋白酶被过度激活,导致其底物如细胞骨架蛋白、真核细胞启动因子(eIF)4E和4G、生长因子受体、蛋白激酶和磷酸化酶、蛋白合成调节因子以及转录因子等的严重降解,基因转录发生改变,神经元出现破溃、坏死。它被认为是介导急、慢性神经元死亡的共同通路。研究发现,FNS能够明显抑制MCAO大鼠脑内病理性钙蛋白酶的激活,

其底物脑血影蛋白的降解显著降低,神经元死亡数量减少和延迟^[7]。

1.2.2 Caspase-3 脑缺血/再灌注后,缺血神经元死亡有凋亡及坏死两种方式。一般认为,缺血中心区的神经元死亡主要为坏死,而缺血半影区主要为凋亡。同时,凋亡在迟发性神经元死亡中也扮演了重要的角色。凋亡是一个程序化的复杂的病理生理过程,受体内多种因素的调控,但要最终完成胞核解体、凋亡小体的形成都必须激活Caspase-3,因而Caspase-3成为凋亡的最后通路,既是凋亡的启动者也是执行者。活化的Caspase-3可以降解细胞内一系列细胞骨架蛋白和多种保护性蛋白如bcl-2、Park蛋白等,导致细胞死亡。此外,活化的Caspase-3可以降解钙蛋白酶抑制蛋白(calpastatin, CPN),使钙蛋白酶的活性增加,这两种酶协同作用,加速了缺血神经元的死亡。因此,当核内出现活化的Caspase-3时,就意味着细胞将不可避免地走向凋亡。如果抑制Caspase-3的活性,则可阻遏细胞凋亡的发生。刘雁等研究发现,自发性高血压大鼠MCAO后6h,Caspase-3 mRNA的表达开始升高,12h到达高峰,7d后恢复到基础水平^[8]。FNS可使缺血半影区内凋亡神经元数量降低50%以上,使细胞凋亡发生的高峰时间推迟约1倍。进一步采用RT-PCR荧光定量研究观察到,FNS可抑制大鼠缺血半影区脑组织内Caspase-3 mRNA的表达(较对照组降低63%),使凋亡抑制因子(rIAP) mRNA表达增加约133%,提示FNS可有效地减少半影区内缺血神经元凋亡的发生。Zhou等在大鼠脑片上用星型包菌素(staurosporine)诱导神经细胞凋亡,结果发现,预刺激小脑顶核(FN)可以明显地抑制星型包菌素诱导的Caspase-3的活化,减少线粒体细胞色素C的释放达56.5%,而预刺激齿状核(DN)对其无影响^[9]。在体和离体实验结果都表明,FNS可以抑制Caspase-3的活性,阻止凋亡的发生,明显减少凋亡神经元的数目,起到了神经保护作用。

1.2.3 蛋白激酶C(PKC) PKC是一类钙、磷脂依赖的丝氨酸/苏氨酸磷酸化酶,可使细胞内的多种底物蛋白磷酸化,改变其结构和功能。脑缺血/再灌注早期,PKC被过度激活,致使细胞内多种DNA结合蛋白如血清反应因子、 Ca^{2+} /cAMP反应元件结合蛋白(CREB)等发生磷酸化,继而启动即早基因(IGEs)如c-fos和c-jun的转录表达。N末端磷酸化的c-jun(c-jun^p)可增加神经元中促凋亡因子的表达;而且,c-jun^p和Caspase-3在缺血神经元上是共表达的。余刚等的研究发现,局灶性脑缺血/再灌注后脑组织中cPKC γ 、nPKC δ 免疫反应阳性细胞数较正常对照组明显增加,FN假刺激和刺激齿状核(DN)对其无影响,而预先FNS可使之明显减少,且TUNEL染色阳性细胞数亦明显减少^[10,11],表明FNS

可通过下调 PKC 的表达,减少缺血神经元凋亡而起到神经保护作用。

1.3 促进保护性蛋白的合成

1.3.1 热休克蛋白(Heat Shock Protein, HPS) 70 HPS 是细胞在缺血、缺氧等应激反应时产生的一种保护性蛋白,按其分子量大小主要分为 HPS27、HPS70 及 HPS90 等。其中 HPS70 的表达是预示受损神经元能够存活的一个敏感指标。它可使变性蛋白复性,保护前核糖体的功能,减少自由基生成,并且可与促凋亡因子 P53 结合,使其活性丧失。研究发现,脑缺血后,在 HPS70 表达早且量多的区域神经元对缺血耐受性强,而在 HPS70 表达减少或缺失的区域神经元丧失严重。预先 FNS 1h 的大鼠在 MCAO 后 1d,双侧的感觉皮质及基底节区 HPS70 的表达明显增高,可持续 3d,且缺血侧增高水平明显高于对侧。说明 FNS 的预置性神经保护作用与 HPS70 的表达上调有关^[12]。另一研究也发现,预先 FNS 1h 的大鼠在发生脑出血后 1d,脑内尤其是血肿周围 HPS70 的表达明显增高,缺血大鼠行为评分降低,死亡神经细胞数目与毛细血管周围间隙面积减少^[13],说明脑出血可以激活 HPS70 的表达,FNS 对其表达有上调作用,从而产生对神经元的保护性作用。

1.3.2 bcl-2 蛋白 bcl-2 基因家族(如 bcl-2、bax 等)在缺血神经元凋亡中发挥了极为重要的作用。bcl-2 蛋白可阻止线粒体细胞色素 C 和凋亡启动因子(AIF)的释放,从而有效地阻遏缺血神经元凋亡的线粒体途径;bcl-2 和 bax 的比值决定了缺血神经元的生死。实验表明,二者的比例关系是可以被调控的,如电针即可以上调 bcl-2 的表达,下调 bax 的表达,改变 bcl-2 和 bax 的比值,从而有助于扭转大鼠脑缺血/再灌注损伤后缺血神经元凋亡的局面;还发现,大鼠反复全脑缺血/再灌注后,大脑皮层和海马残存神经元 bcl-2 mRNA 表达较假手术组明显增多,FNS 可易化这一过程;缺血前 2d 预先 FNS 亦有类似作用,提示 FNS 可以上调 bcl-2 的表达,增强神经元的缺血耐受,起到缺血脑保护作用。

1.4 下调炎症相关因子的表达

1.4.1 核转录因子 kappaB(nuclear factor kappa B, NF- κ B) NF- κ B 作为细胞氧化应激的主要感受器和效应器,在脑缺血/再灌注早期即广泛的表达、激活。活化的 NF- κ B 转位入核,启动多个基因的转录表达,包括前炎症细胞因子[如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、TNF- β 、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6]、致炎酶原[如内皮细胞型 NOS(eNOS)、诱生型 NOS(iNOS)]、粘附分子[如细胞间粘附分子(ICAM)-1、ICAM-2、P-selectin、E-selectin]等,从而介导脑缺血后的继发性炎症损害。TNF- α 和 IL-1 β 等是 NF- κ B 强烈的活化因子,与之构成正反馈调节,使得缺血后炎症瀑布反应逐级放大,损伤加重。因此,NF- κ B

是治疗脑缺血/再灌注损伤的重要靶点。大鼠脑出血后,血肿周围组织 NF- κ B 表达明显增加,而预先 FNS 可降低其表达,减轻血肿周围组织的炎症损害^[7,13,14]。

FNS 后 1d、4d、7d,缺血再灌注区脑组织 NF- κ B 的表达明显下降,HPS70 上调。HPS70 的高表达可抑制 NF- κ 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^[7]。Galea 等将 MCAO 大鼠的脑微血管内皮细胞分离出来,用不同浓度的 IL-1 β 进行处理,发现 IL-1 β 诱导脑微血管内皮细胞表达 iNOS 和 ICAM-1 的过程可被 NF- κ B 的抑制剂完全阻断;FNS 可明显增加大鼠脑微血管内皮细胞上 I κ B- α mRNA 的表达,使内皮细胞对 IL-1 β 应答的阈值提高,反应钝化^[15-17]。在体实验中,他们也观察到,FNS 可抑制大鼠纹状体内微量注射 IL-1 β 所致的炎性白细胞募集,缩短白细胞迁移的距离;上调 I κ B- α mRNA 表达,下调 iNOS、ICAM-1 mRNA 表达。上述的研究结果提示,FNS 可以通过上调 I κ B- α 的表达而抑制 NF- κ B 的活性,使 NF- κ B 下游的因子如 iNOS、ICAM-1 等在脑微血管内皮细胞上的表达减少;增强脑微血管内皮细胞对 TNF- α 、IL-1 β 等前炎症细胞因子的抵抗力;从而达到打破脑缺血后炎症反应的恶性循环,减轻继发性炎症损害的效果。

1.4.2 iNOS 脑缺血可诱导病灶区内微血管内皮细胞和阿米巴样炎性细胞表达大量的 iNOS,使 NO 合成释放增加,并可刺激花生四烯酸的代谢,使自由基的释放增加,产生神经毒性;同时,可触发微血管炎症反应,增加炎性细胞的浸润。其作用时间长,是缺血中和缺血后神经元持续损伤的重要因素。Galea 等发现,FNS 可使自发高血压大鼠 MCAO 后脑梗塞体积减少 44%,"缺血半影区"内 iNOS mRNA 及蛋白表达下调 90%,活性降低 44%^[15-17]。我们的研究也表明,正常大鼠脑内 iNOS mRNA 水平很低;MCAO 后 8h,表达开始增高,24h 达高峰,3d 后恢复正常;FNS 对正常大鼠脑内 iNOS mRNA 水平无影响;无论在 MCAO 之前或 MCAO 之后用 FNS,均可抑制缺血脑组织中 iNOS mRNA 表达^[7]。

1.4.3 ICAM-1 脑缺血后,微血管内皮细胞高表达一系列的粘附分子如 ICAM-1、ICAM-2、P-selectin、E-selectin 等,这有利于炎性白细胞的附壁、聚集和浸润;同时,也是引发缺血后"无复流"现象的重要原因。Galea 等^[15-17]在离体实验和在体实验中都发现,FNS 可使 MCAO 大鼠脑微血管内皮细胞上 ICAM-1 的表达减少,有效阻止炎性细胞向缺血脑组织迁移、浸润。并认为产生这一效应的机制可能与 FNS 上调 I κ B- α 的表达,抑制 NF- κ B 的活性有关。

1.5 影响即早基因的表达 局灶性脑缺血后,"缺血半影区"的神经元膜电位不稳定,出现反复发作的不规则

去极化,形成梗塞周围去极化波(perif infarction depolarizing waves, PIDs),与扩布性抑制(spreading depression, SD)很相似。PIDs在缺血脑组织中的发作数量及频率与梗塞体积呈高度正相关。大鼠预先 FNS 1h 或 MCAO 后 72h 再用 FNS 均可使 PIDs 的潜伏期延长 10 倍,发作阈值提高 175%,扩散速率减慢达 35%,脑梗塞体积减少约 45%,起到了明显的脑保护作用^[18]。FNS 抑制 PIDs 的发生可减少半影区神经元的能量消耗,缓和能量供需不相匹配的局面;同时也影响了缺血后即早基因的表达。大量的研究表明,脑缺血后,PIDs(或称 SD)可诱导即早基因的广泛表达,包括亮氨酸拉链家族成员(c-fos, c-jun, jun B)、新指家族成员(ZIF268, KROX24)等;也可使 GFAP、COX2、NOS、PKC 等表达增加^[19-20]。抑制 SD 的产生,则可减少 c-fos、c-jun 等即早基因的表达。而在 iNOS、COX2、GFAP、Caspase-3 及酪氨酸羟化酶等基因的增强子或促进子上含有 AP-1 位点,其表达受 fos-jun 家族成员的正相调节。因此,c-fos、c-jun 等的表达下调,可能会使上述含 AP-1 位点的基因表达随之减少,从而减轻它们在脑缺血中的损伤作用。这可能是 FNS 抑制 PIDs 的产生而起脑保护作用的重要分子基础。

1.6 上调生长相关蛋白的表达 脑缺血后神经功能的恢复主要依赖于神经组织的结构重建及功能代偿。神经元特有的生长相关蛋白-43(growth associated protein, GAP-43)是神经纤维生长的启动者和执行者,与生长锥的形成、延伸,突触的再生及分化有关,常作为神经纤维再生程度的指标。研究发现,自发高血压大鼠 MCAO 后 3h 用 FNS,第 3d 可见病灶边缘皮层 GAP-43 mRNA 阳性神经元增多,第 7d 时增加更为明显,与对照组相比有显著的差异,提示该部位神经纤维的再生活跃^[7]。这种中、后期的神经纤维再生对患者肢体运动功能的恢复有促进作用。

1.7 上调 cAMP 依赖性转录因子(CREB)的表达 慢性脑缺血大鼠智力出现明显障碍,表现为学习、记忆受损,与人类血管性痴呆的表现很相似。间歇多次 FNS 后,大鼠慢性脑缺血所致的智力障碍减轻,海马区磷酸化 cAMP 依赖性转录因子(P-CREB)表达明显增加,CREB 磷酸化率明显增高^[7]。P-CREB 参与认知过程,介导长时记忆的形成,具有明显的神经保护作用。

1.8 其他 我室最近的研究还发现,FNS 可上调 rOGG1(rat oxoguanine DNA glycosylase) mRNA 和 Klr70 mRNA 的表达,减少 MCAO 大鼠缺血脑区 8-ohdG(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine)含量,提高 DNA 氧化损伤的修复能力,减少神经元凋亡;FNS 可显著增加 CPN 的表达,抑制钙蛋白酶的活性,降低钙蛋白酶 I 和钙蛋白酶 II 的消耗,减轻缺血性神经元损害。

2 FNS 在核转录水平调控脑缺血后基因表达的可能机制

脑缺血后基因表达的改变是一把“双刃剑”,给脑缺血的治疗提供了契机。上述的研究结果表明,FNS 可以“双向”调控脑缺血后多个基因在 mRNA 和蛋白质水平的表达,使脑缺血后的保护性蛋白表达增加,损伤性因子生成减少,起到了广泛的脑保护作用;作用机制复杂,涉及多个转录因子和终末效应分子。转录因子的表达及活性变化常导致多个靶基因的表达发生改变。因此,从转录水平探讨 FNS 调控脑缺血后基因表达的可能机制有助于加深我们对 FNS 缺血脑保护作用的认识和理解。

2.1 下调 NF- κ B 表达 脑缺血后,NF- κ B 的表达及活性增加,多个 κ B 位点基因的表达产物也增加,如 iNOS、nNOS 及 ICAM1、ICMA-2、P-selectin、E-selectin、TNF- α 、IL-1 β 等;相反,NF- κ B 表达下调,则上述这些基因的表达也就随之下调。因此,我们有理由认为,FNS 下调脑缺血后众多损伤因子的表达是通过抑制 NF- κ B 的表达及活性而产生的;抑制 NF- κ B 的表达及活性是 FNS 调控脑缺血后基因表达的枢纽环节,是 FNS 产生缺血脑保护作用的主要机制之一。

2.2 调节 c-fos、c-jun 的表达 iNOS、Caspase-3、钙蛋白酶及酪氨酸羟化酶等在脑缺血后表达增加,介导了神经元凋亡、早期的神经元坏死以及炎性损伤。FNS 对这些因子的产生具有明显的抑制作用。编码这些因子的基因均含有 AP-1 位点,受 c-fos、c-jun 的转录调节。c-fos、c-jun 的表达和活性增加,则这些因子的产生也明显增加。脑缺血后,PIDs 可显著激活 c-fos、c-jun 的表达,而 FNS 对 PIDs 的产生具有明显的抑制作用。尽管我们目前还不清楚 FNS 对脑缺血后 c-fos、c-jun 的表达有何影响,但我们可以大胆的推测,c-fos、c-jun 很可能是 FNS 调控脑缺血后基因表达的重要靶点;调节 c-fos、c-jun 的表达也可能是 FNS 产生缺血脑保护作用的另一重要机制。这还有待于进一步证实。

2.3 其它 脑缺血后转录因子 CREB 的表达也受 FNS 的调控,FNS 可上调 CREB 的表达,但 FNS 对 CREB 上、下游的因子有何影响,目前尚不清楚;随着研究的深入,很可能会发现其它一些新的重要调控机制。

3 展望

研究表明,FNS 对多种性质的脑损伤有保护作用,如局灶性或全脑缺血、脑出血等;保护范围广泛,包括大脑皮层、海马和基底节等;涉及了多个转录因子和效应分子,机理复杂,有待深入。阐明 FNS 作用的核心靶点,全面深入地了解 FNS 脑保护作用的分子机理,有助于拓展并深化对“非药物”方法治疗脑缺血的认识,弥补药物治疗缺血性脑血管病的不足,拓展缺血性脑血

管病治疗和康复的新途径。国内利用电刺激小脑顶核的原理,研制成功了小脑电刺激仪,采取经皮电刺激双侧乳突(相当于中医的“完骨”穴)的方法,用于治疗脑卒中^[21-22]、脑外伤^[23]、视网膜中央动脉阻塞^[24]及意识障碍^[25]等均取得了较满意的疗效,并观察到可改进患者的认知功能,防治偏头痛^[7]等,与祖国医学的针刺疗法具有异曲同工之妙。因此,深入研究 FNS 脑保护作用的机理将有助于从新的角度拓展对祖国医学中针刺疗法的认识。

[参考文献]

- [1] Nakai M, Iadecola C, Ruggiero DA, et al. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus increases cerebral cortical blood flow without change in local metabolism: evidence for an intrinsic system in brain for primary vasodilation[J]. Brain Res, 1983, 260(1): 35—49.
- [2] Reis DJ, Berger SB, Underwood MD, et al. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus reduces ischemic infarction elicited by middle cerebral artery occlusion in rat[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1991, 11(5): 810—818.
- [3] Reis DJ, Kobylarz K, Yamamoto S, et al. Brief electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus conditions long-lasting salvage from focal cerebral ischemia: conditioned central neurogenic neuroprotection[J]. Brain Res, 1998, 780(1): 161—165.
- [4] Zhang F, Iadecola C. Stimulation of the fastigial nucleus enhances EEG recovery and reduces tissue damage after focal cerebral ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1992, 12(6): 962—970.
- [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] 罗勇, 董为伟. 条件性中枢神经元性神经保护作用[J]. 杨森文库, 1999, 3(2): 24—26.
- [7] 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.
- [8] 刘雁, 董为伟. CPP32/Caspase-3 mRNA 表达在自发性高血压大鼠条件性中枢神经源神经保护机制中的作用[J]. 神经生化学通讯, 2000, 13(1): 35.
- [9] Zhou P, Qian L, Glickstein SB, et al. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus protects rat brain, in vitro, from staurosporine-induced apoptosis[J]. J Neurochem, 2001, 79(2): 328—338.
- [10] 余刚, 董为伟, 罗勇, 等. 预刺激小脑顶核对脑缺血神经元凋亡的防治作用[J]. 现代康复, 2001, 5(1): 60—61.
- [11] 余刚, 董为伟, 罗勇, 等. 预先电刺激小脑顶核对局灶缺血/再灌注大鼠脑蛋白激酶 C 同工酶表达的影响[J]. 针刺研究, 2002, 27(1): 10—13.
- [12] 邓志宽, 董为伟. 电刺激小脑顶核后感觉皮质及基底节 HPS70 表达变化的研究[J]. 中国神经科学杂志, 2002, 18(2): 499—502, 513.
- [13] 曾锦旗, 余刚, 董为伟. 预刺激小脑顶核对脑出血缺血半暗带 HPS70 表达的影响[J]. 重庆医学, 2002, 31(5): 394—396.
- [14] Zeng JQ, Dong WW. Effects of cerebral vascular function treatment instrument(CVFT) on the expression of HPS70 and NF- κ B in rat brain after experimental hemorrhagic stroke[J]. Newslett Neurochem, 2000, 13(1): 70.
- [15] Galea E, Glickstein SB, Feinstein DL, et al. Stimulation of cerebellar fastigial nucleus inhibits interleukin-1 β -induced cerebrovascular inflammation[J]. Am J Physiol, 1998, 275(6 Pt 2): H2053—2063.
- [16] Galea E, Golanov EV, Feinstein DL, et al. Cerebellar stimulation reduces inducible nitric oxide synthase expression and protects brain from ischemia[J]. Am J Physiol, 1998, 274(6 Pt 2): H2035—2045.
- [17] Galea E, Feinstein DL, Golanov EV, et al. Reduction of inflammatory reactivity of brain microvessels by stimulation of the cerebellar fastigial nucleus: Role of MAD-3 (NF- κ B inhibitor) [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1997, 17(suppl 1): s567.
- [18] Golanov EV, Reis DJ. 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.
- [19] 罗勇, 董为伟. 扩布性抑制与脑缺血[J]. 生理科学进展, 1999, 30(4): 309—314.
- [20] Sharp FR, Lu A, Tang Y, et al. Multiple molecular penumbras after focal cerebral ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20(7): 1011—1032.
- [21] 杨军, 董为伟, 张拥波, 等. 电刺激后颅窝治疗脑血管病的初步临床评价[J]. 重庆医科大学学报, 1998, 23(2): 126—129.
- [22] 邓彦, 叶斌主, 陈泉坤, 等. 电刺激小脑治疗脑梗塞促进神经功能恢复的疗效观察[J]. 现代康复, 2001, 5(2): 87.
- [23] 杨波, 关方霞, 张强, 等. 小脑顶核电刺激对脑外伤患者脑血流速度和颅内压的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2000, 17(3): 147—148.
- [24] 王红, 张虹, 王菲. 电刺激小脑顶核治疗视网膜中央动脉阻塞疗效的观察[J]. 卒中与神经疾病, 2000, 7(3): 170—172.
- [25] 张光伟, 蒋荣峰, 杨军, 等. 电刺激后颅窝治疗对意识障碍影响的初探[J]. 四川生理科学杂志, 2000, 22(3): 33—36.

(收稿日期: 2002-10-21)