【生物工程 / Bioengineering】

tDCS 对中风大鼠功能恢复和 Notch 信号通路的影响

段军秀^{1,2}, 郑媚戈³, 穆淑花⁴, 田大胜³, 许新忠³, 贺震旦¹, 张健¹

1) 深圳大学基础医学院, 广东深圳 518060; 2) 明斯特大学生物物理及生物医学研究所, 德国明斯特 48149;

3) 安徽医科大学第二附属医院骨科, 安徽合肥 230601; 4) 深圳大学心理学院, 广东深圳 518060

摘要: 临床研究表明, 在大鼠双眼眶上孔、眶下缘和鼻交点处采用经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 有助于中风后的康复。然而, tDCS 的潜在神经生物学机制仍然知之甚少。本研究主要关注卒中后 tDCS 疗法对功能恢复和 Notch 信号通路的影响。采用大鼠中脑动脉闭塞 (middle cerebral arterial occlusion, MCAO) 再灌注模型, 将实验动物随机分为缺血组 (MCAO) 和缺血后治疗组 (MCAO + tDCS), 采用神经系统严重程度评分 (modified neurological severity score, mNSS) 结合动物的行为学表现对神经功能的恢复进行评估。通过 2,3,5-三苯基氯化四氮唑 (2,3,5-triphenyltetrazole chloride, TTC) 染色从组织学上比较治疗前后大鼠脑缺血组织损伤的恢复情况。应用实时定量聚合酶链反应 (real time quantitative polymerase chain reaction, RT-PCR) 测定缺血性脑中 Notch 信号通路中受体蛋白、配体蛋白及下游因子的基因表达变化。结果表明, 大鼠脑缺血可以激活 Notch 信号通路, 采用多导联脑反射仪的 tDCS 疗法可以提高 Notch 信号通路中 Notch1、NICD、RBP-JK 和 Hes-1 的 mRNA 水平, 促进神经功能的恢复, 并显著减少脑梗死的体积。多导联脑反射仪的 tDCS 疗法有望发展为一种可靠的临床治疗方式。

关键词: 神经生物学; 中风; 经颅直流电刺激; 大脑中动脉阻塞; Notch 信号通路; 神经功能评分量表; 脑缺血

中图分类号: R743.3

文献标志码: A

doi: 10.3724/SP.J.1249.2020.05521

Effect of transcranial direct current stimulation on Notch pathway activation and functional recovery promotion in stroke rats

DUAN Junxiu^{1,2}, ZHENG Meige³, MU Shuhua⁴, TIAN Dasheng³,
XU Xinzhong³, HE Zhendan¹, and ZHANG Jian¹

1) School of Basic Medical Sciences, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, P. R. China

2) Institute of Medical Physics and Biophysics, University of Münster, Münster 48149, Germany

3) Department of Orthopaedics, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui Province, P. R. China;

4) College of Psychology, Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, P. R. China

Abstract: Clinical studies show that transcranial direct current stimulation (tDCS) in the intersections of the bilateral supraorbital foramen and inferior orbital rim and nose is helpful for rehabilitation after stroke. However, the neurobiological mechanism of tDCS is poorly understood. Here we focus on the effect of tDCS on functional recovery and Notch signaling pathway after stroke. Middle cerebral arterial occlusion (MCAO) reperfusion is induced in rats.

Received: 2020-02-13; **Accepted:** 2020-03-28

Foundation: National Natural Science Foundation of China (81400064)

Corresponding author: Professor ZHANG Jian. E-mail: jzhanghappy@163.com

Citation: DUAN Junxiu, ZHENG Meige, MU Shuhua, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on Notch pathway activation and functional recovery promotion in stroke rats [J]. Journal of Shenzhen University Science and Engineering, 2020, 37(5): 521-527. (in Chinese)

Animals with comparable infarcts are randomly divided into ischemia group (MCAO) and post-ischemia treatment group (MCAO + tDCS). Neural system severity score (mNSS) combined with animal behavioral performance is used to evaluate the recovery of neural function. TTC (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride) staining is applied to compare histologically the recovery of ischemic tissue injury before and after treatments. Real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) is used to determine mRNA expression changes of receptor protein, ligand protein, and downstream factor in the Notch signaling pathway in ischemic brains. The results reveal that ischemia could activate Notch signaling pathway, tDCS treated by multilead brain reflex instrument could facilitate mRNA expression of Notch1, NICD, RBP-JK and Hes-1, promote the recovery of neurological function, and significantly reduce the volume of cerebral infarct. Our study suggests that tDCS with multi-lead brain reflex instrument can be expected to become a reliable clinical treatment.

Key words: neurobiology; stroke; transcranial direct current stimulation; middle cerebral arterial occlusion; Notch pathway; modified neurological severity score; ischemic brains

脑卒中是临床上较常见的一种突发性脑血管疾病。脑卒中发病时,脑动脉突然被阻塞,造成局部脑组织供血不足,导致该区域脑组织受损,影响机体的神经功能。ZHAO 等^[1]研究表明,在缺血再灌注的脑组织中,Notch 信号通路被显著激活,参与脑缺血后的病理改变及功能恢复过程。Notch 信号通路是一个进化高度保守的信号通路,介导相邻细胞间信号交换,影响神经发育过程中的细胞分化、增殖与凋亡等多种程序,并在神经功能的恢复过程中起十分重要的作用^[2]。Notch1 是 Notch 信号通路的受体蛋白,在神经系统发育过程中调节神经前体细胞分化,同时控制着突触蛋白可塑性变化。Notch1 的胞内接头蛋白 NICD (Notch intracellular domain) 及下游转录因子 RBP-JK (recombination signal binding protein-JK) 调控着细胞增殖和细胞分化等过程^[3]。上述基因的表达水平常作为 Notch 信号通路激活的重要标志。

经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 作为无创性脑刺激技术之一,具有独特优势,而且安全性高。临床研究表明, tDCS 在肢体运动功能提高、记忆能力改善和神经功能恢复等方面具有可观的疗效^[4]。但是, tDCS 的潜在神经生物学机制仍然知之甚少,因此也阻碍了其在临床中的应用。本研究在中风大鼠眼眶上孔和眶下缘和鼻交点处采用模拟临床的 tDCS 疗法,研究 tDCS 对中风大鼠功能恢复和 Notch 信号通路的影响,以期 tDCS 的临床应用提供一定的理论依据。

1 实验材料和方法

1.1 实验动物分组

实验采用成年 SD (sprague dawley) 大鼠,质量

为 250 ~ 300 g。实验动物的购买及饲养均经过深圳大学医学部医学伦理委员会审批,所有实验动物饲养在无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 级动物房,且自由觅食进水。模型制作前 24 h 实验动物禁食。实验动物共分为 4 组: ① 模型组,即中脑动脉闭塞 (middle cerebral arterial occlusion, MCAO) ($n = 18$ 只); ② 治疗组 MCAO + tDCS ($n = 18$ 只); ③ 假手术组 sham ($n = 9$ 只); ④ 假治疗组 sham + tDCS ($n = 9$ 只)。① 和 ② 组每组 9 只用于 2,3,5-三苯基氯化四氮唑 (2,3,5-triphenyltetrazole chloride, TTC) 染色,9 只用于实时定量聚合酶链反应 (real time quantitative polymerase chain reaction, RT-PCR) 实验。假手术组和假治疗组各 9 只用于 RT-PCR 实验。所有大鼠在造模后取材前都参加行为学测试实验,每组分别于造模后 5、10 和 15 d 取材。

1.2 大脑中动脉栓塞模型

大鼠腹腔注射戊巴比妥钠 80 mg/kg 麻醉。造模方法参考文献[5],线栓采用进口鱼线,剪成 3 cm 长度,用记号笔在 1.8 ~ 2.0 cm 处进行标记,将头部 5 mm 在石蜡中沾一下进行包被,用蒸馏水清洗晾干紫外消毒 30 min 后放入无菌多聚赖氨酸中浸泡 10 min。颈前部皮肤去毛消毒,做颈部正中切口,分离左侧颈总动脉,颈内动脉和颈外动脉,并分别穿线备用。在颈外动脉远心端结扎 (确保残端长度不小于 0.5 cm) 将颈总动脉和颈外动脉用动脉夹夹闭阻断,用手术剪在颈外动脉靠近结扎处做一个横向切口,将处理好的线栓从右侧颈总动脉残端插入颈内动脉,用事先穿好的手术线打结系住线栓和血管,使之不易脱出。从切口处剪断颈外动脉残端,牵拉颈外静脉残端与颈内动脉成一条直线,松开颈内动脉动脉夹,通过向大鼠左上方提拉环绕颈

内动脉的手术线调整线栓插入的角度,将线栓送入颈内动脉18~20 mm(记号笔标记处),感觉有阻力时停止插入线栓.扎紧手术线,固定线栓位置.松开颈总动脉的动脉夹.栓塞大鼠大脑中动脉2 h,期间大鼠体温保持在 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$.轻轻拔除线栓,手术线扎紧颈外动脉残端,缝合伤口,实现再灌注.假手术组大鼠麻醉后仅暴露颈内和颈外动脉分支,不栓塞大脑中动脉.

1.3 经颅直流电刺激

实验采用深圳创信医疗有限公司的脑反射治疗仪,结合该仪器在临床治疗过程中的使用方法和参数,大鼠在造模后24 h开始接受tDCS治疗,每次治疗前对大鼠腹腔注射戊巴比妥钠进行浅麻醉(40 mg/kg),大鼠俯卧于舒适台面上,将探头安装在大鼠双眼眶上孔、眶下缘与鼻翼交汇点,探头上的导电介质调整到最佳位置,避免介质渗入眼睛,如图1(a)和(b).首次治疗电压不超过30 V、 $(50 \pm 2\%)$ Hz;第2次以后手动增幅使电压保持在 (30 ± 3) V,持续时间为15 min,治疗过程中大鼠会出现眼匝轮肌节律收缩,随着电压幅值增大还伴有口匝轮肌收缩现象.每隔24 h治疗1次,最后1次tDCS治疗结束30 min后处死动物取材.假手术组与模型组只安置头部探头,不给予电流.

图1 电刺激装置及位置

Fig. 1 (Color online) Electrical stimulation device and location

1.4 神经功能损伤评估

治疗前后神经功能的变化采用神经系统严重程度评分(modified neurological severity score, mNSS)进行评估^[6].对实验动物在造模前一天及造模后每24 h进行行为学评分,持续到该实验动物被处死.该量表能够精确的反映整个tDCS治疗过程中每组实验动物康复过程中神经功能的变化.该评分量表主要包括:运动能力、感知能力、平衡能力和曲张能力,评分为0~18分,正常大鼠评分为0,损伤最严重的为18分,测试的各项目中如果大鼠无法

完成相应实验就得1分,能够顺利完成不得分,评分越高,表示神经功能损伤越严重.

1.5 缺血面积计算

实验中采用TTC染色的方法计算缺血面积.TTC能够与脑组织中活性的脱氢酶反应,染色后脑组织呈红色;而脑缺血后,脑组织中脱氢酶活性下降,染色后脑组织呈白色.大鼠过量麻醉后取新鲜脑组织,用生理盐水洗去表面血渍后将脑组织于 -20°C 冰箱中放置15 min后取出,用锋利的刀片将脑组织冠状连续切片,厚度约2 mm.将脑切片浸入体积分数为1%的生理盐水配置的TTC溶液中,避光, 37°C 孵育15 min后取出拍照.实验结果用Image J软件进行分析^[7].缺血面积S计算公式为

$$S = [(V_c - V_L)/V_c] \times 100\% \quad (1)$$

其中, V_c 为对照一侧半脑的体积; V_L 为缺血一侧正常脑组织的体积.

1.6 RT-PCR实验

脑组织总核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)提取采用TRIzol试剂盒(购自美国Invitrogen公司)提供的提取步骤,各组大鼠深度麻醉后,取新鲜脑组织,分离出海马和纹状体,将组织剪碎后按组织重量每100 mg加入1 mL RNase plus,将组织研磨充分后离心,取上清溶液,加入氯仿(RNase plus和氯仿体积比为5:1),剧烈震荡后室温静置5 min,离心取上清液.向上清液中加入等体积的异丙醇溶液,充分混匀后室温静置10 min.离心后弃上清,沿离心管壁缓慢加入体积分数为75%的乙醇1 mL,轻轻上下颠倒充分洗涤离心管壁残留的提取液,离心后小心吸出乙醇,室温放置5 min使沉淀完全干燥后加入适量的RNase-free水,用酶标仪检测RNA浓度,随后于 -80°C 保存.用RT-PCR逆转录试剂盒(购自美国Takara公司)将RNA反转录成互补脱氧核糖核酸(complement deoxyribonucleic acid, cDNA).逆转录产物采用实时荧光定量试剂盒(购自美国Takara公司)进行定量分析.每40 ng cDNA模版加入实时荧光定量试剂盒中的 $2 \times \text{SYBP green mix}$ 10 μL ,上下游引物各0.8 μL ,并加入7.2 μL 无RNA酶的水,使反应体系最终体积为20 μL .整个扩增过程采用两步法:NeuN, GFAP, SYP采用 95°C , 30 s; 95°C , 5 s, 55°C , 20 s;共40个循环. Notch信号通路的检测采用 95°C , 30 s; 95°C , 5 s, 60°C , 20 s;共45个循环.引物序列如表1.实验结果采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法,即

$$\Delta\Delta Ct = (Ct_{\text{治疗组目的基因}} - Ct_{\text{治疗组}\beta\text{-actin}}) - (Ct_{\text{对照组目的基因}} - Ct_{\text{对照组}\beta\text{-actin}}) \quad (2)$$

其中, $Ct_{\text{治疗组目的基因}}$ 为治疗组相应基因的阈值循环; $Ct_{\text{治疗组}\beta\text{-actin}}$ 为治疗内参基因的阈值循环; $Ct_{\text{对照组目的基因}}$ 为假治疗组相应基因的阈值循环; $Ct_{\text{对照组}\beta\text{-actin}}$ 为假治疗组内参基因的阈值循环。

1.7 统计学分析

所有实验结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并使用 Graph-Pad Prims5 软件进行数据分析. 通过独立样本 t 检验和单因素方差分析进行各组显著性分析.

表 1 RT-PCR 所用的引物序列
Table 1 Primer sequence for RT-PCR

基 因	引物序列 (5'-3')
$\beta\text{-actin}$	F: TTGCTGACAGGATGCAGAAG R: ATCCACATCTGCTGGAAGGT
<i>Notch1</i>	F: CTGCCCTTCGTGCTCCTGTTCTTT R: GAGGGGTCTCTCCGCTTCTTCT
<i>NICD</i>	F: ACGCTGCTGTTGTGCTCCT R: GGCAATCGGTCCATGTGAT
<i>RBP-JK</i>	F: GAGCCATTCTCAGAGCCAAC R: TCCCAAGAAACCACAAAAG
<i>Hes-1</i>	F: CAGGCTGGAGAGGCTGCCAAGGTT R: CGAGGTCCCGCTGTTGCTGCTGTA

2 实验结果及分析

2.1 tDCS 促进大鼠脑缺血后神经功能的恢复

为研究 tDCS 是否促进脑缺血大鼠的神经功能改善, 研究采用 mNSS 的方法对大鼠进行神经功能测试. 神经功能评分结果显示, sham 组和 sham + tDCS 组的大鼠神经功能评分接近为 0, 说明假手术并未对大鼠神经功能造成损伤, 也同时证明了 tDCS 治疗方法的安全性, 如图 2 (a). 与 MCAO 组相比, MCAO + tDCS 组在术后第 5 天, 神经功能缺损评分显著降低, 如图 2 (a), 在术后第 9 ~ 15 天神经功能缺损也明显改善, 如图 2 (a). 以上结果表明, tDCS 治疗能促进大鼠脑缺血后功能的恢复.

2.2 tDCS 治疗能够缩减受累脑区的脑缺血面积

为研究 tDCS 治疗对大鼠脑缺血面积是否有所改善, 本研究采用 TTC 染色法, 对术后第 5、10 和 15 d 脑缺血面积改变情况进行观察比较. 结果显

(a) MCAO组、MCAO + tDCS组、sham组和sham + tDCS组在术前(第0天)及术后第1~15天的神经功能评分

(b) 用TTC染色法比较MCAO组与MCAO + tDCS组术后第5、10和15天大鼠脑缺血面积

(c) MCAO组与MCAO + tDCS组术后第5、10和15天大鼠脑缺血面积的改变, *为 $P < 0.05$

图 2 经颅直流电刺激治疗对中风大鼠神经功能和脑梗死面积的影响

Fig. 2 (Color online) Effects of tDCS on neurological function and cerebral infarct volume in stroke rats

示: MCAO 组在术后第 5 天, 患侧受累脑区包括基底节外侧区、顶叶和颞叶 (部分区域), 且脑组织有轻微水肿, 缺血面积为 $(36.13 \pm 5.50)\%$, 如图 2 (b)和(c); 术后第 10 天, 脑组织水肿消退, 脑缺血面积为 $(36.68 \pm 5.43)\%$, 如图 2 (b)和(c); 术后第 15 天, 患侧受累脑区减小, 脑缺血面积为 $(35.03 \pm 5.08)\%$, 如图 2 (b)和(c). 与 MCAO 组相比, MCAO + tDCS 组在术后第 5 天患侧受累脑区缺血面积没有显著性减小. 术后第 10 天, MCAO +

tDCS组缺血面积减少为 $(27.30 \pm 2.04)\%$ ($P < 0.05$),如图2(b)和(c);术后第15天,与MCAO组相比,MCAO+tDCS组缺血面积下降了 $(7.36 \pm 1.95)\%$,如图2(b)和(c),差异显著($P < 0.05$),如图1(b)和(c).以上数据表明,tDCS能够减小患侧受累脑区的缺血面积.

2.3 tDCS能够促进Notch信号通路受体蛋白及下游转录因子mRNA的表达

为研究脑缺血后tDCS治疗对Notch信号通路的影响,采用RT-PCR技术,检测各组脑组织纹状体和海马区中*Notch1*、*NICD*、*RBP-JK*和*Hes-1*的基因表达变化.结果表明,上述基因的mRNA表达在MCAO组和MCAO+tDCS组均显著高于sham组和sham+tDCS组;而后两组之间没有明显差异,如图3(a)、(b)、(c)和(d).术后第5天,在大鼠的纹状体与海马区,与MCAO组相比,MCAO+tDCS组上述4个基因表达量没有显著性差异,如图3;术后第10天,与MCAO组相比,MCAO+tDCS组中*Notch1*、*NICD*、*RBP-JK*和*Hes-1*的mRNA表达变化在纹状体区没有统计学差异如图3(e)、(f)、(g)和(h),而在海马区*Notch1*、*NICD*、*RBP-JK*和*Hes-1*基因的表达却显著上调,如图3(a)、(b)、(c)和(d);术后第15天,与MCAO组相比,MCAO+tDCS组Notch信号通路中*Notch1*、*NICD*、*RBP-JK*和*Hes-1*在纹状体区mRNA表达量均有所增加,如图3(e)、(f)、(g)和(h),而在海马区*Notch1*和*Hes-1*的mRNA表达量明显上调,如图3(a)和(d);与MCAO组相比,MCAO+tDCS组*NICD*与*RBP-JK*的mRNA表达量也有显著性差异,如图3(b)和(c).结果显示,大鼠脑缺血后能够激活Notch信号通路,tDCS促使Notch信号通路受体及下游转录因子基因表达上调.

3 讨论

综上所述研究表明,采用多导脑反射仪治疗作用在双眼眶上孔和眶下缘以及鼻交点处的经颅直流电刺激疗法可以显著减少脑梗死体积,从而改善中风后功能恢复.本研究可为经颅直流电刺激的治疗提供相应的实验依据.

经颅直流电刺激已被视为有效辅助疗法,可加快中风后神经功能的恢复.经颅直流电刺激通过改变静息膜电位来调节自发性神经网络的活动^[4],这种活动取决于电极的位置^[8-9].许多研究集中在经

颅直流电刺激对运动皮层的影响上,因为经颅直流电刺激在运动神经功能的恢复中起着重要作用,例如肢体运动和记忆力的改善^[10-11].但其机制仍不清楚.本研究中,刺激区域是双眼眶上孔和眼眶下缘与鼻翼的交点.通过刺激三叉神经上颌、下颌和眼神经的分支丛,神经兴奋被传递到中枢神经系统,进一步调节运动皮层,并将神经兴奋传递到损伤部位以达到治疗效果.在刺激过程中可观察到大鼠面部肌肉群和肢体肌肉群有规律的震颤.结果表明,建模5~15d,mNSS得分在0~2分变化.治疗后,mNSS评分为6~9分,仍处于中度损伤,但是治疗组的改善明显优于对照组.同时TTC染色显示治疗组缺血面积较模型组明显减小.

脑梗塞后神经功能恢复涉及的信号通路多种多样.已经有研究证明Notch信号通路与大鼠脑缺血后神经细胞的存活^[12]、分化和迁移密切相关^[13].本研究以tDCS为干预手段,检测大鼠脑缺血治疗前后Notch下游转录因子的表达变化.*Notch1*是一个跨膜蛋白,已有研究数据显示,*Notch1*过表达能够促进细胞增殖^[14],同时*Notch1*的激活能调控和神经元前体细胞的增殖和分化^[15].实验中Notch信号通路被激活,治疗组中*Notch1*的mRNA表达在纹状体区和海马区明显上调,有显著性差异的时间出现在建模后第15天(图3).说明tDCS治疗能够促进*Notch1*基因的高表达.*Hes-1*是Notch信号通路下游的一个调控因子,能够有效地调控神经元的迁移^[16],细胞中如果过量表达*NICD*则能够增加新生细胞的存活率,如果细胞中缺少*Hes-1*蛋白,则会加速神经细胞的凋亡^[2].研究发现,tDCS能够使海马区*Hes-1*基因在治疗后mRNA表达量上调,如图3(h),与此相对应的实验数据显示tDCS加速大鼠神经功能的恢复,如图2(a).WANG等^[17]研究表明,Notch信号通路能够调节中风后成熟的神经元前体细胞增殖和分化,在这个过程中Notch信号通路相关因子高表达.采用Notch信号通路抑制剂DAPT和siRNA能够使*NICD*、*Notch1*和*Hes-1*表达明显下调,同时使神经元数量减少.本实验结果显示,tDCS干预的脑缺血大鼠在神经功能恢复过程中Notch信号通路的受体及下游转录因子的基因表达上调,与上述研究结果一致.本研究未对Notch信号通路进行阻断,现有的数据不足以证明tDCS促进的Notch信号通路中*Notch1*、*NICD*、*RBP-JK*和*Hes-1*的mRNA表达上调与神经功能恢复呈正相关.但是现有实验证据说明,大鼠脑缺血后能够激

图3 tDCS 提高 Notch 信号通路受体及下游转录因子 mRNA 的表达

Fig. 3 The mRNA levels of Notch receptor and transcription factors after tDCS

活 Notch 信号通路并参与脑缺血损伤的修复,同时 tDCS 有助于进一步提高该通路中 Notch1、NICD、RPB-JK 和 Hes-1 的 mRNA 表达。

结 语

本研究使用线栓法建立大鼠大脑中动脉栓塞脑缺血再灌注模型,采用神经功能评分量表观察治疗前后大鼠神经行为学,神经功能的变化,依据 TTC 染色差异比较治疗前后大鼠脑缺血面积的改善情况,并结合 RT-PCR 技术,从组织和细胞分子层面研究 tDCS 作用机制。结果表明, tDCS 使 Notch 信号通路中 Notch1、NICD、RPB-JK 和 Hes-1 基因表达上调,同时减少了缺血大鼠的缺血面积并加速缺血性中风后功能的恢复。该研究为经颅直流电刺激促进脑梗死后神经功能康复提供了部分实验与理论依据。与其他研究方法相比,该方法简化了治疗步骤。因此,可将该设计前瞻性地发展为一种临床治疗方式,且仅通过戴上类似目镜的设备就能使患者得到治疗。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81400064)

作者简介: 段军秀 (1990—), 明斯特大学博士研究生。研究方向: 突触前膜蛋白组成及结构。

E-mail: jxduan_anne@163.com

引 文: 段军秀,郑峭戈,穆淑花,等. tDCS 对中风大鼠功能恢复和 Notch 信号通路的影响[J]. 深圳大学学报理工版, 2020, 37(5): 521-527.

参考文献 / References:

- [1] ZHAO Jin, GUO Pei, LI Xinyi, et al. Neuroprotective effects of irisin against cerebral ischemia/reperfusion injury via Notch signaling pathway [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 120: 109452.
- [2] ARUMUGAM T V, SANG-HA B, PRIYANKA B, et al. Notch signaling and neuronal death in stroke [J]. Progress in Neurobiology, 2018, 165/166/167 (167): 103-116.
- [3] ZHANG Runrui, ENGLER A, VERDON T. Notch: an interactive player in neurogenesis and disease [J]. Cell and Tissue Research, 2018, 371(1): 73-89.
- [4] ÁNCHEZ-KUHN A, PÉREZ-FERNÁNDEZ C, CÁNOVAS R, et al. Transcranial direct current stimulation as a motor neurorehabilitation tool: an empirical review [J]. Biomedical Engineering Online, 2017, 16 (Suppl. 1): 76.
- [5] RAN Yuan, LIU Zongjian, SHUO Huang, et al. Splenectomy fails to provide long-term protection against ischemic stroke [J]. Aging and Disease, 2018, 9(3): 467-479.
- [6] DANIEL C M, WING L C, RICHARD L, et al. Thymosin β 4 for the treatment of acute stroke in aged rats [J]. Neuroscience Letters, 2017, 659: 7-13.
- [7] SWANSON R A, MORTON M T, TSAO-WU G, et al. A semiautomated method for measuring brain infarct volume [J]. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 1990, 10(2): 290-293.
- [8] SATURNINO G B, ANTUNES A, THIELSCHER A. On the importance of electrode parameters for shaping electric field patterns generated by tDCS [J]. NeuroImage, 2015, 120: 25-35.
- [9] WOODS A J, BRYANT V, SACCHETTI D, et al. Effects of electrode drift in transcranial direct current stimulation [J]. Brain Stimulation, 2015, 8(3): 515-519.
- [10] FLEMING M K, THEOLOGIS T, BUCKINGHAM R, et al. Transcranial direct current stimulation for promoting motor function in cerebral palsy: a review [J]. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 2018, 15 (1): 121.
- [11] LADENBAUER J, LADENBAUER J, KÜLZOW N, et al. Promoting sleep oscillations and their functional coupling by transcranial stimulation enhances memory consolidation in mild cognitive impairment [J]. The Journal of Neuroscience, 2017, 37(30): 7111-7124.
- [12] ANDROUTSELLIS-THEOTOKIS A, LEKER R R, SOLDNER F, et al. Notch signalling regulates stem cell numbers in vitro and in vivo [J]. Nature, 2006, 442 (714): 823-826.
- [13] SUN Fen, MAO Xiaou, XIE Lin, et al. Notch1 signaling modulates neuronal progenitor activity in the subventricular zone in response to aging and focal ischemia [J]. Aging Cell, 2013, 12(6): 978-987.
- [14] WANG Xiaomei, MAO Xiaou, XIE Lin, et al. Involvement of notch1 signaling in neurogenesis in the subventricular zone of normal and ischemic rat brain in vivo [J]. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2009, 29(10): 1644-1654.
- [15] FELLING R J, LEVISON S W. Enhanced neurogenesis following stroke [J]. Journal of Neuroscience Research, 2003, 73(3): 277-283.
- [16] DHANESH S B, SUBASHINI C, JAMES J. Hes1: the maestro in neurogenesis [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2016, 73(21): 4019-4042.
- [17] WANG Lei, CHOPP M, ZHANG Ruilan, et al. The Notch pathway mediates expansion of a progenitor pool and neuronal differentiation in adult neural progenitor cells after stroke [J]. Neuroscience, 2009, 158(4): 1356-1363.

【中文责编: 晨 兮; 英文责编: 艾 琳】

<http://journal.szu.edu.cn>