

## · 基础研究 ·

## 早期运动干预对脑梗死大鼠皮质脊髓束的影响

史昱 黄传 苏悦 姜俐洋 万春晓

天津医科大学总医院康复医学科, 天津 300052

通信作者: 万春晓, Email: wcx2226@163.com

**【摘要】 目的** 观察早期运动干预对脑梗死大鼠皮质脊髓束的影响。**方法** 取雄性 SD 大鼠 18 只, 按随机数字表法分为静息组、造模 1 d 后运动组 (1D 组)、造模 1 周后运动组 (1W 组), 每组 6 只大鼠, 3 组大鼠均采用改良的 Longa 线栓法制备大脑中动脉闭塞 (MCAO) 模型。1D 组大鼠在造模 1 d 后开始运动训练, 1W 组大鼠在造模 1 周后开始运动训练, 静息组大鼠则每天被置于静止的跑台静息 30 min。3 组大鼠均于造模 1、4、8 周后, 采用改良神经功能缺损评分法 (mNSS) 评价的神经功能, 核磁共振  $T_2WI$  序列计算脑梗死体积比, 扩散张量成像 (DTI) 序列检测双侧皮质脊髓束的各向异性分数比值 (rFA), 并通过扩散张量纤维束成像 (DTT) 技术观察皮质脊髓束形态, 最后分析 rFA 值与 mNSS 评分的相关性。**结果** 造模 1 周后, 1D 组的 mNSS 评分显著低于 1W 组和静息组 ( $P<0.05$ ); 造模 4 周后, 1D 组和 1W 组 mNSS 评分均显著低于静息组 ( $P<0.05$ )。造模 8 周后, 1D 组 mNSS 评分显著低于 1W 组和静息组 ( $P<0.05$ ), 且 1W 组 mNSS 评分也显著低于静息组 ( $P<0.05$ )。造模 1 周和 4 周后, 1D 组的梗死体积比显著低于 1W 组和静息组 ( $P<0.05$ )。造模 4 周后, 1W 组梗死体积比显著低于静息组 ( $P<0.05$ )。造模 8 周后, 1D 组和 1W 组的梗死体积比显著低于静息组的  $0.19\pm 0.03$  ( $P<0.05$ )。造模 1 周后, 1D 组的 rFA 值显著低于静息组 ( $P<0.05$ )。造模 4 周后, 1D 组和 1W 组的 rFA 值均显著高于静息组 ( $P<0.05$ )。造模 8 周后, 1D 组 rFA 值显著高于 1W 组和静息组, 同时 1W 组的 rFA 值高于静息的  $0.49\pm 0.09$ , 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。DTT 显示, 造模 8 周后, 1D 组大鼠的皮质脊髓束比 1W 组和静息组对称性更好。相关性分析显示, rFA 与 mNSS 评分有较高的相关性 ( $r=-0.707, P=0.001$ )。**结论** 运动干预可以促进脑梗死大鼠皮质脊髓束重塑, 改善神经功能, 造模 1 d 后即开始早期运动效果更佳。

**【关键词】** 脑缺血; 运动干预; 皮质脊髓束; 运动功能

**基金项目:** 天津市自然科学基金重点项目 (18JCZDJC98900); 天津市卫生局重点发展项目 (16KJ122); “十三五”综合投资及“一流学科”建设项目 (11601502-XK0122)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.07.002

## The effects of early exercise on the cortical spinal tract after cerebral infarction

Shi Yu, Huang Chuan, Su Yue, Jiang Liyang, Wan Chunxiao

Department of Rehabilitation Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Wan Chunxiao, Email: wcx2226@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of early exercise intervention on the corticospinal tract of rats with cerebral infarction. **Methods** Eighteen male Sprague-Dawley rats were randomly divided into a sedentary group (SED), a 1 day later exercise group (1D) and a 1 week later exercise group (1W), each of 6. A modified Longa's method was used to occlude the middle cerebral artery to model a stroke. Rats in the 1D and 1W groups started exercising 1 day and 1 week after the modeling, while those in the sedentary group were placed on a stationary treadmill for 30 minutes every day. Modified neurological severity scores (mNSSs) were used to quantify neurological functioning after 1, 4 and 8 weeks. Magnetic resonance imaging was used to calculate the infarct volume ratio, and diffusion tensor imaging was used to detect the fractional anisotropy ratio (rFA) of the corticospinal tract for correlation with the mNSS scores. The corticospinal cord's morphology was observed using DTT. **Results** After 1 week the average mNSS score of the 1D group was significantly lower than the other two groups' averages. At 4 weeks the average mNSS scores of both the 1D and the 1W group were significantly lower than the sedentary group's average. At 8 weeks the 1D group's average mNSS score was significantly lower than those of the other two groups, while that of the 1W group was significantly lower than the sedentary group's average. At 1 and 4 weeks after modeling the average infarct volume ratio in the 1D group was significantly lower than those of the other groups. By 4 weeks the average infarct volume ratio of the 1W group was significantly lower than that of the sedentary group, and by 8 weeks the average infarct volume ratios of both the 1D and 1W groups was significantly lower than that of the sedentary group. After 1 week the average rFA of the 1D group was significantly lower than that of the sedentary group, but by 4 weeks the averages of the 1D

group and the 1W group were both significantly higher than the sedentary group's average. At 8 weeks the 1D group's average rFA was significantly above that of the 1W group and of the sedentary group, and that of the 1W group was significantly higher than that of the sedentary group. After 8 weeks the corticospinal tracts in the 1D group appeared to be more symmetrical than those of the other 2 groups. The rFA results correlated strongly with the mNSS scores ( $r = -0.707$ ). **Conclusions** Exercise can promote corticospinal cord remodeling and improve neurological function after cerebral infarction, at least in rats. It should be started as early as possible.

**【Key words】** Cerebral ischemia; Exercise; Corticospinal tract; Motor function

**Funding:** a Tianjin Natural Science Fund Key Project (18JCZDJC98900), a Tianjin Municipal Health Bureau Key Development Project (16KJ122), a 13th Five-Year Comprehensive Investment and First-class Discipline Construction Project (11601502-XK0122)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.07.002

脑卒中一直是中国居民最主要的死亡原因之一,30 年来我国脑卒中发病率逐年上升,且呈年轻化发展<sup>[1]</sup>。研究表明,脑卒中后运动障碍的发生率达 70%,严重影响患者的生活质量,同时也增加了社会负担<sup>[2]</sup>。康复训练现已成为脑卒中恢复中不可或缺的手段之一<sup>[3]</sup>,其中,运动训练可提高患者的日常生活活动能力已获得广泛认可<sup>[4]</sup>,一些体力活动和复杂的运动被认为有助于患者运动功能和认知功能的恢复<sup>[5]</sup>。近年来,早期运动训练被许多指南所推荐<sup>[6]</sup>,研究表明,早期康复训练可提高大脑的可塑性,促进神经发生<sup>[7]</sup>,加快功能恢复,但早期运动康复的介入时间点一直存在争议。

扩散张量成像(diffusion tensor image, DTI)和扩散张量纤维束成像(diffusion tensor tractography, DTT)技术是可以有效观察和追踪脑白质纤维束的非侵入性核磁检查方法,已被应用于许多临床和动物研究中<sup>[8-10]</sup>。DTT 可通过纤维束示踪直观的显示皮质脊髓束的形态结构,安全无创地评价大脑的可塑性。各向异性分数(fractional anisotropy, FA)是 DTI 技术中的一个参数,其可用于描述水分子沿轴突方向的扩散情况,FA 值的变化可体现髓鞘的完整性和方向性等变化<sup>[11]</sup>。

本研究采用核磁技术,观察不同时间点运动干预对脑缺血大鼠皮质脊髓束和神经功能的影响,旨在揭示脑缺血后最佳的运动干预介入时间,以期更好地指导临床康复。

## 材料与方法

### 一、实验动物和分组

选取无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级雄性 8 至 10 周龄 Sprague-Dawley (SD)大鼠 18 只(购自北京华阜康生物科技股份有限公司,许可证号为 SCXK 京 2014-0004),体重 280 g~310 g。采用随机数字表法将大鼠分为静息组、造模 1 d 后开始运动组(1D 组)、造模 1 周后开始运动组(1W 组),每组 6 只。

所有动物入组前均行 3 d 的行为学评分预适应和同等强度跑台预适应。

### 二、模型制备

3 组大鼠均采用改良 Longa 线栓法<sup>[12]</sup>制备左侧大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型。大鼠经 10%水合氯醛(300 mg/kg 体重)腹腔注射麻醉后,钝性分离和结扎左侧颈总动脉和颈外动脉,向颈内动脉插入线栓(北京西浓科技有限公司 2838-A4 型),深度 1.8 cm~2.0 cm,60 min 后取出线栓,建立 MCAO 模型<sup>[13]</sup>,手术总时长<90 min,保持大鼠肛温( $37\pm 0.5$ )℃。24 h 后进行 Longa 评分<sup>[12]</sup>,1~3 分者纳入本实验。

### 三、跑台运动干预

1D 组大鼠在造模 1 d 后开始运动训练,1W 组大鼠在造模 1 周后开始运动训练,静息组大鼠则每天被置于静止的跑台静息 30 min。运动干预采用北京产 ZS-PT 型小动物实验跑台,角度 0°,速度为每分钟 12 m,每日 30 min,为期 8 周。大鼠停留至跑台末端时用软毛刷刺激促使继续运动,直至完成干预。

### 四、神经功能缺损评分检测

采用改良神经功能缺损评分(modified neurological severity score, mNSS),分值为 0 分~18 分,分值越大神经功能缺损越严重<sup>[14]</sup>。评测由同一人员连续评定 56 d,记录造模 1 d 后和造模 1、4、8 周后的 mNSS 评分,并计算每周平均值。

### 五、梗死体积测定

分别于造模 1、4、8 周后对 3 组大鼠进行横向自旋-自旋弛豫时间加权成像(transverse spin-spin relaxation time of Mxy weight image,  $T_2$ WI)序列扫描(SIE-MENS Magnetom Verio 3.0T MR)。大鼠麻醉后仰卧位固定,参数包括:横向自旋-自旋弛豫时间魔方成像( $T_2$ -sampling perfection with application optimized contrasts using different flip angle evolutions,  $T_2$ -SPACE)序列,层厚 = 0.4 mm,扫描层数 72 层,重复时间 = 1000 ms,回波时间 = 155 ms,采集次数 2 次,翻转角 =

120°,视野=60 mm×60 mm,矩阵=192×192。由同一实验人员在工作站采集和处理数据。在 T<sub>2</sub>-SPACE 图像上逐层勾画梗死区域面积并乘以层厚计算梗死体积,梗死体积比=(健侧总体积-患侧未梗死体积)/健侧总体积<sup>[15]</sup>。

六、DTI 和 DTT 技术检测

DTI 检测:采用单次激发,自旋-平面回波成像 (spin echo-echo planar imaging, SE-EPI) 序列,扩散敏感梯度为非共线且非共面的 12 个梯度方向, b = 600 s/mm<sup>2</sup>,同时包括 1 个 b = 0 s/mm<sup>2</sup> 的 DTI 图像,层厚 1.5 mm,扫描 32 层,重复时间 6800 ms,回波时间 80 ms,采集次数为 5 次,视野 110 mm×110 mm,矩阵为 96×96,相位编码方向为从腹侧到背侧。根据大鼠脑图谱选取同一层面 (Bregma -1.08 mm~-4.20 mm) 患侧受累内囊区域以及健侧对应等面积区域为感兴趣区测量 FA 值, rFA = 患侧 FA/健侧 FA。

DTT 检测:于造模 8 周后,选取同一缺血层面患侧内囊部位以及健侧对称且大小一致区域作为种子区进行 DTT 的示踪处理工作。

七、统计分析

采用 IBM SPSS 22.0 版软件进行数据分析,计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用夏皮罗维尔克检验法 (Shapiro-Wilks) 检验数据正态性,数据满足正态性和方差齐性时,组间比较采用方差分析,各组间两两比较采用最小显著性差异法 (least-significant difference, LSD)。大鼠 rFA 与 mNSS 评分进行斯皮尔曼秩相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

一、3 组大鼠不同时间点 mNSS 评分比较

造模 1 d 后,3 组大鼠的 mNSS 评分组间比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。造模 1 周后,1D 组的 mNSS 评分显著低于 1W 组和静息组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。造模 4 周后,1D 组和 1W 组 mNSS 评分均显著低于静息组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),但 1D 组与 1W 组组间比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。造模 8 周后,1D 组 mNSS 评分显著低于 1W 组和静息组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且 1W 组 mNSS 评分也显著低于静息组,差异亦有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),详见图 1。

二、3 组大鼠不同时间点梗死体积比比较

造模 1 周和 4 周后,1D 组的梗死体积比显著低于 1W 组和静息组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。造模 4 周后,1W 组梗死体积比显著低于静息组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。造模 8 周后,1D 组和 1W 组的梗死体积比显著低于静息组,差异均有统计学意义

( $P < 0.05$ ),但 1D 组与 1W 组间比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),详见表 1 和图 2。

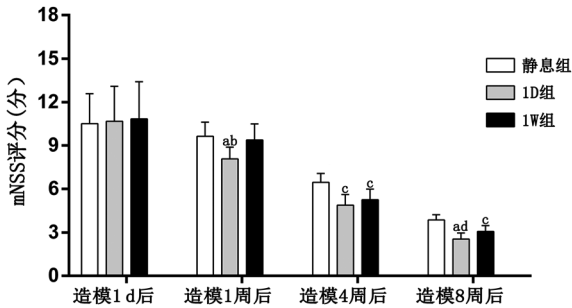


图 1 3 组大鼠不同时间点 mNSS 评分比较

表 1 3 组大鼠不同时间点梗死体积比比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 只数 | 造模 1 周后                 | 造模 4 周后                 | 造模 8 周后                |
|------|----|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| 静息组  | 6  | 0.31±0.06               | 0.21±0.03               | 0.19±0.03              |
| 1D 组 | 6  | 0.24±0.05 <sup>ab</sup> | 0.13±0.03 <sup>ab</sup> | 0.12±0.02 <sup>b</sup> |
| 1W 组 | 6  | 0.31±0.05               | 0.17±0.03 <sup>b</sup>  | 0.14±0.03 <sup>d</sup> |

注:与 1W 组同时时间点比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与静息组同时时间点比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

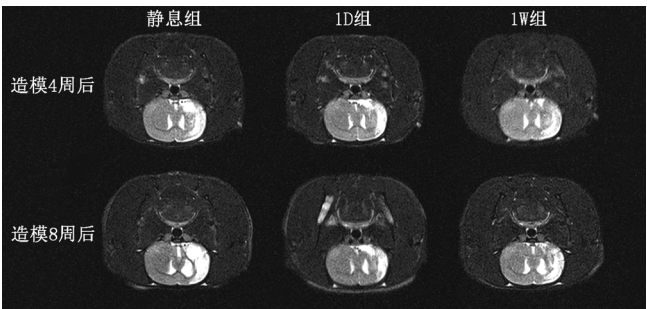


图 2 3 组大鼠造模 4 周和 8 周后 T<sub>2</sub>WI 序列图像

三、3 组大鼠不同时间点 rFA 值比较

造模 1 周后,1D 组的 rFA 值显著低于静息组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。造模 4 周后,1D 组和 1W 组的 rFA 值均显著高于静息组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),但 1D 组与 1W 组间比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。造模 8 周后,1D 组 rFA 值显著高于 1W 组和静息组,同时 1W 组的 rFA 值高于静息组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),详见表 2。

表 2 3 组大鼠不同时间点 rFA 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 只数 | 造模 1 周后                | 造模 4 周后                | 造模 8 周后                 |
|------|----|------------------------|------------------------|-------------------------|
| 静息组  | 6  | 0.30±0.08              | 0.32±0.06              | 0.49±0.09               |
| 1D 组 | 6  | 0.38±0.05 <sup>a</sup> | 0.49±0.10 <sup>b</sup> | 0.72±0.07 <sup>cd</sup> |
| 1W 组 | 6  | 0.33±0.05              | 0.44±0.10 <sup>a</sup> | 0.62±0.08 <sup>a</sup>  |

注:与静息组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ , <sup>c</sup> $P < 0.001$ ;与 1W 组比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$

四、DTT 示踪

DTT 示踪图的纤维束中,红色为冠状轴方向,蓝色

为垂直轴方向,绿色为矢状轴方向。造模 8 周后,大脑皮质脊髓束纤维束的比较,静息组大脑患侧皮质脊髓束稀疏,明显少于健侧,部分纤维束中断,对称性较差;1D 组和 1W 组大脑患侧皮质脊髓束虽有不连续性,但与静息组比较为密集;1D 组皮质脊髓束对称性优于 1W 组,详见图 3。

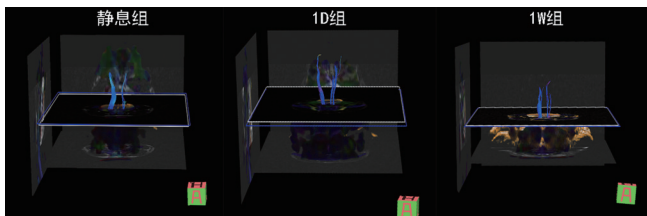


图 3 3 组大鼠造模 8 周后的 DTT 图

### 五、相关性分析

相关性分析发现 rFA 与 mNSS 呈负相关 ( $r = -0.707, P = 0.001$ ), 差异具有统计学意义。见图 4。

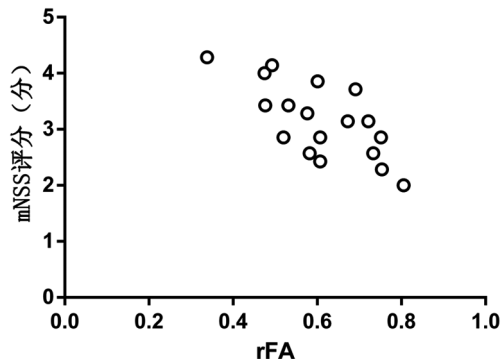


图 4 3 组大鼠造模 8 周后 rFA 与 mNSS 评分的相关性分析

## 讨 论

本研究结果显示,在造模 1、4、8 周后,1D 组和 1W 组的 mNSS 评分、梗死体积比、rFA 均优于相同时间点的静息组,而造模 8 周后,1D 组的 mNSS 评分和 rFA 值均显著优于 1W 组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。该结果提示,运动训练可提高 MCAO 大鼠的神经功能,促进神经可塑性,而造模 1 d 后即开始早期运动的干预效果优于造模 1 周后开始运动干预。

早期运动干预可改善 MCAO 大鼠的运动功能<sup>[16]</sup>,但介入时间和康复结局尚有争论。有研究发现卒中后 24 h 早期介入的被动运动训练,可提高患者 FIM 分值且未增加不良事件发生率<sup>[17]</sup>。但也有研究显示,在脑卒中发病 6 h 和 24 h 后开始的超早期和早期运动可能会增加 MCAO 大鼠神经细胞凋亡<sup>[18]</sup>,加剧脑损伤<sup>[19]</sup>,不利于神经功能恢复。Li 等<sup>[20]</sup>提出,脑卒中后运动引起脑损伤的变化取决于运动的启动时间,6 h 后运动会引起能量代谢紊乱,导致运动功能受损,24 h 和 3 d

后运动则不会使脑损伤恶化。对于 24 h 这一尚存争议的运动介入时间点,有研究认为,干预的结果可能与运动强度相关,轻中强度的运动可以保护神经功能,而高强度训练则会加剧损伤<sup>[21-22]</sup>。本实验采用每分钟 12 m 的中等强度跑台运动干预<sup>[23]</sup>,分别于造模 1 d 后和造模 1 周后介入,结果显示,1D 组 mNSS 评分优于 1W 组,表明造模 1 d 后即开始早期运动,其效果优于造模 1 周后才开始运动干预。

皮质脊髓束是介导随意运动的主要通路,也是预测运动功能结局的重要解剖基础<sup>[24]</sup>。当损伤区域侵犯皮质脊髓束时会影响相关神经和运动功能。Yang 等<sup>[25]</sup>的研究发现,24 h 介入早期运动可促进缺血性卒中大鼠梗死体积恢复,这与本研究的结果一致。本研究还发现,造模 4 周后,1D 组的梗死体积比优于 1W 组,这说明造模 1 d 后开始运动干预的恢复速度比造模 1 周后开始更快。结合 mNSS 评分和皮质脊髓束形态,本课题组推测,梗死体积的减少可能会减轻皮质脊髓束受压,促进神经功能的改善。

由于造模 24 h 后再次麻醉会增加大鼠死亡率,且水合氯醛麻醉剂对大鼠脑血流影响较大,其与运动干预叠加,可能不利于大鼠的功能恢复,所以本实验未在造模 1 d 后检测梗死体积,但由于研究前入选大鼠的体重月龄没有统计学学差异,手术选择的方案和入路一致,是本研究室成熟模型,造模 1 d 后 3 组大鼠的 mNSS 评分组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),可基本认定模型的稳定性,基线统一。

DTI 技术的原理是测量大脑各体素内带氢原子核的水分子布朗运动位移的主要方向和程度,而 FA 值是水分子扩散张量的各向异性部分与总扩散张量之比,取值范围为 0~1 分<sup>[11]</sup>,其数值大小主要体现白质微结构如轴突,髓鞘和微管的方向性和完整性。FA 数值的降低表明神经纤维受到损伤<sup>[26]</sup>,FA 值越接近 1,表明神经纤维的完整性和方向性更好。有研究经 DTI 检测发现,脑卒中患者患侧的皮质脊髓束完整性与运动功能成正相关,患者丘脑水平的皮质脊髓束 rFA 值与上肢功能成正相关<sup>[27]</sup>。本研究结果显示,造模 8 周后,1D 组和 1W 组 rFA 均显著高于静息组,该结果提示,运动干预可促进大鼠神经可塑性,这与之前的研究结果一致<sup>[23,28]</sup>。本课题组还发现,造模 1 d 后介入运动干预效果更好,且研究持续 8 周,更有利于观察早期干预的长期影响。此外,rFA 值与 mNSS 评分具有较强相关性,有可能成为预测脑卒中后功能结局的有效手段。

综上所述,早期运动干预可显著改善 MCAO 大鼠的神经功能,缩小其梗死体积,促进其皮质脊髓束的修复,而造模 1 d 后介入的运动干预效果优于造模 1 周

后进行运动干预。

## 参 考 文 献

- [1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480687 Adults [J]. *Circulation*, 2017, 135 ( 8 ) : 759-771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250.
- [2] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告 2018》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34 ( 02 ) : 105-119. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.02.001.
- [3] Nie J, Yang X. Modulation of synaptic plasticity by exercise training as a basis for ischemic stroke rehabilitation [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37 ( 1 ) : 5-16. DOI: 10.1007/s10571-016-0348-1.
- [4] Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke [J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7 ( 2 ) : 76-85. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.200.
- [5] Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, et al. Physical fitness training for stroke patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, ( 3 ) : CD003316. DOI: 10.1002/14651858.
- [6] Bernhardt J, Godecke E, Johnson L, et al. Early rehabilitation after stroke [J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30 ( 1 ) : 48-54. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000404.
- [7] Pan X, Jiang T, Zhang L, et al. Physical exercise promotes novel object recognition memory in spontaneously hypertensive rats after ischemic stroke by promoting neural plasticity in the entorhinal cortex [J]. *Front Behav Neurosci*, 2017, 11 : 185. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00185.
- [8] Po C, Kalthoff D, Kim YB, et al. White matter reorganization and functional response after focal cerebral ischemia in the rat [J]. *PLoS One*, 2012, 7 ( 9 ) : e45629. DOI: 10.1371/journal.pone.0045629.
- [9] Bai YY, Peng XG, Wang LS, et al. Bone marrow endothelial progenitor cell transplantation after ischemic stroke: an investigation into its possible mechanism [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21 ( 11 ) : 877-886. DOI: 10.1111/cns.12447.
- [10] Liu HS, Shen H, Harvey BK, et al. Post-treatment with amphetamine enhances reinnervation of the ipsilateral side cortex in stroke rats [J]. *Neuroimag*, 2011, 56 ( 1 ) : 280-289. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.049.
- [11] 张梦也, 王大明, 宋杰, 等. 扩散张量成像评估脑卒中运动功能研究新进展 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41 ( 1 ) : 71-75. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.01.018.
- [12] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20 ( 1 ) : 84-91. DOI: 10.1161/01.str.20.1.84.
- [13] Zhang Q, Wu Y, Sha H, et al. Early exercise affects mitochondrial transcription factors expression after cerebral ischemia in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13 ( 2 ) : 1670-1679. DOI: 10.3390/ijms13021670.
- [14] Chen J, Li Y, Wang L, et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats [J]. *Stroke*, 2001, 32 ( 4 ) : 1005-1011. DOI: 10.1161/01.str.32.4.1005.
- [15] Zhao Y, Pang Q, Liu M, et al. Treadmill exercise promotes neurogenesis in ischemic rat brains via Caveolin-1/VEGF signaling pathways [J]. *Neurochemical Research*, 2016, 42 ( 2 ) : 389-397. DOI: 10.1007/s11064-016-2081-z.
- [16] Li C, Zhang B, Tian S, et al. Early wheel-running promotes functional recovery by improving mitochondria metabolism in olfactory ensheathing cells after ischemic stroke in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 361 : 32-38. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.12.038.
- [17] Imura T, Nagasawa Y, Fukuyama H, et al. Effect of early and intensive rehabilitation in acute stroke patients: retrospective pre-/post-comparison in Japanese hospital [J]. *Disabil Rehabil*, 2018, 40 ( 12 ) : 1452-1455. DOI: 10.1080/09638288.2017.1300337.
- [18] Li F, Shi W, Zhao EY, et al. Enhanced apoptosis from early physical exercise rehabilitation following ischemic stroke [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95 ( 4 ) : 1017-1024. DOI: 10.1002/jnr.23890.
- [19] Shen J, Huber M, Zhao EY, et al. Early rehabilitation aggravates brain damage after stroke via enhanced activation of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase ( NOX ) [J]. *Brain Res*, 2016, 1648 : 266-276. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.08.001.
- [20] Li F, Geng X, Khan H, et al. Exacerbation of brain injury by post-stroke exercise is contingent upon exercise initiation timing [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11 : 311. DOI: 10.3389/fncel.2017.00311.
- [21] Yelnik AP, Quintaine V, Andriantsifanetra C, et al. AMOBES ( active mobility very early after stroke ) : a randomized controlled trial [J]. *Stroke*, 2017, 48 ( 2 ) : 400-405. DOI: 10.1161/strokeaha.116.014803.
- [22] Zhang Y, Cao RY, Jia X, et al. Treadmill exercise promotes neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury via downregulation of pro-inflammatory mediators [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12 : 3161-3173. DOI: 10.2147/NDT.S121779.
- [23] Tian S, Zhang Y, Tian S, et al. Early exercise training improves ischemic outcome in rats by cerebral hemodynamics [J]. *Brain Res*, 2013, 1533 : 114-121. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.07.049.
- [24] Zhang M, Lin Q, Lu J, et al. Pontine infarction: diffusion-tensor imaging of motor pathways—a longitudinal study [J]. *Radiology*, 2015, 274 ( 3 ) : 841-850. DOI: 10.1148/radiol.14140373.
- [25] Yang YR, Wang RY, Wang PS. Early and late treadmill training after focal brain ischemia in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 339 ( 2 ) : 91-94. DOI: 10.1016/s0304-3940(03)00010-7.
- [26] Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging ( DTI ) -based white matter mapping in brain research: a review [J]. *J Mol Neurosci*, 2008, 34 ( 1 ) : 51-61. DOI: 10.1007/s12031-007-0029-0.
- [27] Jang SH, Kim K, Kim SH, et al. The relation between motor function of stroke patients and diffusion tensor imaging findings for the corticospinal tract [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 572 : 1-6. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.04.044.
- [28] Chang MC, Park CR, Rhie SH, et al. Early treadmill exercise increases macrophage migration inhibitory factor expression after cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14 ( 7 ) : 1230-1236. DOI: 10.4103/1673-5374.251330.

(修回日期: 2020-05-30)

(本文编辑: 阮仕衡)