

☆ XXXX ☆

探究不同针刺刺激量对脑卒中后吞咽功能及神经突触可塑性改善的量效研究

杨新宇^{1,2}, 柴 畅¹, 李彦杰^{1,2}, 江晶晶¹, 徐婉月¹, 李德臣¹, 梁启鑫¹(¹河南中医药大学康复医学院, 郑州 450046; ²河南省中医院康复科, 郑州 450002)

【摘要】 目的:观察不同针刺刺激量对脑卒中后吞咽障碍(PSD)大鼠吞咽功能的影响,探讨不同针刺刺激量对PSD神经突触可塑性调控的作用机制。**方法:**雄性SD大鼠随机分为假手术组、模型组、90°高频针刺组、90°低频针刺组、180°高频针刺组和180°低频针刺组,每组15只。采用大脑中动脉栓塞/再灌注(MCAO/R)法建立PSD大鼠模型。术后第2天起,取“廉泉”“人迎”针刺干预。以捻转角度(90°、180°)和每日治疗频次(1次/d、2次/d)作为针刺刺激量变量,形成90°高频、90°低频、180°高频及180°低频4种干预方案。行针频率统一为60次/min,每次行针15 s;单次留针30 min,并于留针0 min和15 min各行针1次;高频组每日治疗两次,间隔不少于6 h,连续干预21 d。记录造模后24 h大鼠体质量、进食及进水量;采用TTC染色检测脑梗死体积;通过吞咽行为学实验评估大鼠吞咽功能变化;HE染色观察孤束核区神经元形态学改变;采用ELISA法测定血清脑源性神经营养因子(BDNF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)含量;免疫荧光染色分析孤束核区BDNF与bFGF的阳性表达;Western blot法检测延髓中突触素(SYP)、突触后致密蛋白-95(PSD-95)及生长相关蛋白-43(GAP-43)的蛋白表达水平。**结果:**造模后24 h,各组大鼠体质量、进食及进水量较假手术组降低($P<0.01$),提示造模成功。与假手术组相比,模型组大鼠脑梗死体积显著增加($P<0.01$);吞咽次数减少、吞咽潜伏期延长($P<0.01$),并伴随孤束核神经元形态受损;同时血清及孤束核中BDNF水平显著下调($P<0.01$),bFGF水平明显上调($P<0.01$);延髓中SYP、PSD-95和GAP-43表达下调($P<0.01$)。针刺干预后,与模型组相比,各针刺组大鼠上述指标均逆转($P<0.05$, $P<0.01$)。双因素方差分析显示,捻转角度与治疗频次对吞咽功能、脑梗死体积及相关分子指标均具有显著主效应($P<0.01$)。在相同捻转角度下,高频针刺优于低频针刺($P<0.01$);在相同治疗频次下,180°捻转优于90°($P<0.01$),其中180°高频针刺组疗效最为显著。**结论:**针刺“廉泉”“人迎”能够改善吞咽功能、减轻脑组织损伤,并伴随孤束核区神经营养相关因子及延髓组织突触相关蛋白表达变化,其作用可能与改善吞咽相关脑干中枢微环境、促进神经突触可塑性重塑有关。在本研究参数范围内,180°捻转结合高频刺激表现出相对更优的干预效应。

【关键词】 卒中后吞咽障碍;针刺;捻转角度;治疗频次;神经突触可塑性

A dose-effect study on the improvement of post-stroke swallowing function and neural synaptic plasticity by different acupuncture stimulation intensities

Yang Xinyu^{1,2}, Chai Chang¹, Li Yanjie^{1,2}, Jiang Jingjing¹, Xu Wanyue¹, Li Dechen¹, Liang Qixin¹ (¹School of Rehabilitation Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; ²Department of Rehabilitation, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002)

【ABSTRACT】 Objective To observe the effects of different acupuncture stimulation intensities on swallowing function in rats with post-stroke dysphagia (PSD), so as to explore the mechanism of different acupuncture stimulation intensities in regulating neural synaptic plasticity in PSD. **Methods** Male SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, 90° high-frequency acupuncture group, 90° low-frequency acupuncture group, 180° high-frequency acupuncture group, and 180° low-frequency acupuncture group, with 15 rats in each group. A PSD rat

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20260151

引用格式:杨新宇,柴畅,李彦杰,等.探究不同针刺刺激量对脑卒中后吞咽功能及神经突触可塑性改善的量效研究[J].针刺研究,XXXX,XX(X):1-12.

项目来源:河南省自然科学基金面上项目(No.242300420111)

通信作者:李彦杰, E-mail:yanjieli2008@126.com

model was established by middle cerebral artery occlusion/reperfusion (MCAO/R). From the second day after surgery, acupuncture intervention was applied at “Lianquan” (CV23) and “Renying” (ST9). Twirling angle (90°, 180°) and daily treatment frequency (once daily, twice daily) were used as variables of acupuncture stimulation dose, forming four intervention protocols: 90° high-frequency, 90° low-frequency, 180° high-frequency, and 180° low-frequency. The needle manipulation frequency was uniformly set at 60 times/min, with 15 s of manipulation each time; the needle was retained for 30 min per session, with manipulation performed at 0 min and 15 min of needle retention; the high-frequency groups received treatment twice daily with an interval of no less than 6 h, for 21 consecutive days. Body mass, food intake, and water intake were recorded 24 h after modeling; cerebral infarct volume was detected by TTC staining; changes in swallowing function were evaluated by swallowing behavioral tests; morphological changes of neurons in the nucleus tractus solitarius (NTS) were observed by HE staining; serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) were measured by ELISA; positive expression of BDNF and bFGF in the NTS was analyzed by immunofluorescence staining; protein expression levels of synaptophysin (SYP), postsynaptic density protein-95 (PSD-95), and growth-associated protein-43 (GAP-43) in the medulla oblongata were detected by Western blot. **Results** At 24 h after modeling, body mass, food intake, and water intake of rats in each group were decreased compared with the sham operation group ($P<0.01$), suggesting successful model establishment. Compared with the sham operation group, the model group showed a significant increase in cerebral infarct volume ($P<0.01$), a decrease in swallowing frequency and a prolonged swallowing latency ($P<0.01$), accompanied by impaired neuronal morphology in the NTS; meanwhile, serum and NTS BDNF levels were significantly down-regulated ($P<0.01$), bFGF levels were significantly up-regulated ($P<0.01$), and the expression of SYP, PSD-95, and GAP-43 in the medulla oblongata was down-regulated ($P<0.01$). After acupuncture intervention, compared with the model group, the above indicators in each acupuncture group were reversed ($P<0.05$, $P<0.01$). Two-way ANOVA showed that twirling angle and treatment frequency had significant main effects on swallowing function, cerebral infarct volume, and related molecular indicators ($P<0.01$). Under the same twirling angle, high-frequency acupuncture was superior to low-frequency acupuncture ($P<0.01$); under the same treatment frequency, 180° twirling was superior to 90° ($P<0.01$), among which the 180° high-frequency acupuncture group showed the most significant efficacy. **Conclusion** Acupuncture at CV23 and ST9 can improve swallowing function, alleviate brain tissue damage, and is accompanied by changes in the expression of neurotrophic factors in the NTS and synapse-related proteins in the medulla oblongata. Its mechanism may be related to improving the microenvironment of the brainstem center related to swallowing and promoting the remodeling of neural synaptic plasticity. Within the parameter range of this study, 180° twirling combined with high-frequency stimulation showed a relatively better intervention effect.

【KEYWORDS】 Post-stroke dysphagia; Acupuncture; Twirling angle; Treatment frequency; Neural synaptic plasticity

卒中后吞咽障碍(PSD)是脑卒中后常见且严重的并发症之一,发生率高达50%~80%^[1]。PSD不仅影响患者正常进食,导致营养不良与体质量下降,还可因误吸增加吸入性肺炎的发生风险,给患者家庭及社会医疗体系带来沉重负担^[2]。目前,临床多采用吞咽功能训练、神经电刺激及球囊扩张术等干预手段,但在操作规范化、患者依从性及远期疗效稳定性方面仍存在一定局限^[3],亟须探索更为安全有效的替代方案。

神经突触可塑性是中枢神经系统损伤后功能修复与神经环路重组的重要基础^[4]。脑卒中后,吞咽功能恢复在很大程度上依赖于相关神经环路的重塑与突触传递效率的改善^[5]。孤束核是吞咽感觉传入整合和吞咽程序启动的重要脑干核团,其局部

神经元状态及突触可塑性相关分子表达变化可在一定程度上反映吞咽相关脑干中枢的可塑性重塑过程^[6-8]。突触素(SYP)、突触后致密蛋白-95(PSD-95)、生长相关蛋白-43(GAP-43)、脑源性神经营养因子(BDNF)及碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)均与神经微环境调节和突触可塑性过程密切相关^[9-11]。因此,观察孤束核区组织形态及神经营养因子表达,并结合延髓组织突触相关蛋白变化,有助于阐明PSD功能恢复的脑干中枢调控基础。

针刺作为中医防治神经系统疾病的特色手段,在改善PSD患者吞咽功能、降低误吸风险方面具有独特优势^[12-13]。然而,针刺疗效受刺激参数(如捻转角度、行针频率、治疗频次等)的影响显著,进而表现出一定的量效差异^[14]。其中,捻转角度作为针刺

手法量化的重要参数之一,可能通过改变局部组织的机械刺激特征及相关感觉传入过程而影响效应发挥。历版《针灸学》教材及相关研究对捻转角度的推荐范围并不完全一致,如第7、8版提出其一般应在 180° 左右,第9、10版进一步表述为 $180^{\circ}\sim 360^{\circ}$;而张缙则认为捻转角度应在 $90^{\circ}\sim 180^{\circ}$ 之间^[15]。这提示捻转角度具体适用范围尚未形成统一标准,因而具有进一步比较研究的必要性。目前,临床针对PSD的针刺参数设定多依赖医师个人经验,缺乏统一的客观化标准,导致研究结果的可重复性欠佳^[16-17]。此外,不同针刺刺激量对突触可塑性的调控作用及其与吞咽功能恢复之间的关系,尚缺乏直接实验证据。近年来,《针灸科学研究行动计划》提出应围绕针灸效应关键变量的量化研究及其机制阐释深入推进相关工作^[18],也为本研究提供了宏观依据。

基于此,本研究拟采用大脑中动脉栓塞/再灌注(MCAO/R)制备PSD大鼠模型,选取“廉泉”“人迎”进行干预。通过设置不同针刺刺激量,评估大鼠吞咽功能的恢复情况,并观察延髓和孤束核中BDNF、bFGF及GAP-43、PSD-95、SYP等指标变化,旨在探讨不同针刺刺激量对PSD大鼠吞咽功能及神经突触可塑性的影响,为优化PSD的针刺干预方案提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组

100只SPF级雄性SD大鼠,体质量 $200\sim 240$ g,6~8周龄,购自山东朋悦实验动物科技有限公司,生产许可证号:SCXK(鲁)20220006。将大鼠饲养在河南中医药大学动物中心,在 $(23\pm 2)^{\circ}\text{C}$,12 h/12 h的明暗循环下,自由获取食物和水。动物实验经河南中医药大学动物使用委员会批准(伦理审批号IACUC-2078),所有实验程序均符合相关伦理学规定^[19]。

100只大鼠中随机选取15只作为假手术组,余下85只用于MCAO/R模型制备。造模成功后根据Zea-Longa评分法^[20](见表1),最终筛选出75只符合纳入标准的大鼠,随机分为模型组、 90° 高频针刺组、 90° 低频针刺组、 180° 高频针刺组和 180° 低频针刺组,每组15只。

1.2 主要仪器和试剂

TTC染液、BCA蛋白浓度测定试剂盒(北京索莱宝),BDNF、bFGF ELISA试剂盒(武汉伊莱瑞

特),PAGE凝胶制备试剂盒、HE染色试剂盒、GAP-43抗体、BDNF抗体、bFGF抗体、Cy5标记山羊抗小鼠IgG荧光二抗、Alexa Fluor 488标记山羊抗兔IgG荧光二抗(武汉赛维尔),超敏ECL化学发光检测试剂盒、PSD-95抗体、SYP抗体、HRP标记的山羊抗兔Ig二抗、GAPDH抗体(武汉三鹰)。

MCAO线栓(北京西浓), $0.30\text{ mm}\times 25\text{ mm}$ 一次性无菌针灸针(苏州医疗用品厂),BL-420F生物机能信号采集器(成都泰盟),低温高速组织研磨仪、病理切片机、电泳仪电源、垂直电泳槽、电泳转印仪(武汉赛维尔),化学发光成像系统(美国Bio-Rad),酶标仪(瑞士Tecan),低速台式离心机(德国Eppendorf),生物显微镜(日本尼康),ImageJ软件(美国NIH)。

1.3 MCAO/R模型制备

采用线栓法造模^[20]:实验大鼠术前禁食12 h。腹腔注射2%戊巴比妥钠(3 mL/kg)麻醉后,仰卧位固定。于颈中线行 1.5 cm 纵向切口,钝性分离肌肉暴露左侧颈总动脉(CCA)、颈内动脉(ICA)及颈外动脉(ECA)。结扎CCA与ECA近心端、ICA远心端。经CCA切口处将线栓送入ICA并向上推进约 $18\sim 20\text{ mm}$ 至起始部阻塞大脑中动脉。结扎固定线栓后逐层缝合,置于保温毯上待其复苏。缺血90 min后,缓慢拔出线栓约 1 cm 行血流再灌注。假手术组仅进行血管分离,不插入线栓。所有实验大鼠在造模后均腹腔注射庆大霉素2万U/只,连续注射3 d,以预防感染。造模后的大鼠,用Zea-Longa评分法进行神经功能缺损评分,其中评分为2~3分的大鼠视为造模成功,进入后续实验。

1.4 干预方法

术后第2天开始进行针刺干预。针刺取穴为“廉泉”“人迎”,穴位定位参照《实验针灸学》^[21]。其中,“廉泉”位于大鼠颈前正中、舌骨体上缘中点处,取穴时使大鼠头颈后仰;“人迎”位于颈前部,平喉结水平,气管两侧,胸锁乳突肌前缘与颈总动脉搏动相应处,双侧取穴。选用 $0.30\text{ mm}\times 25\text{ mm}$ 一次性无菌毫针,“廉泉”采用垂直进针,进针后沿舌根方向缓慢推进,进针深度约 12 mm ;“人迎”采用直刺进针,进针深度为 $(5.5\pm 0.4)\text{ mm}$ 。

进针后实施捻转手法,以捻转角度与每日治疗频次作为针刺刺激量的主要变量。捻转角度分为 90° 与 180° 两种水平,以针柄初始方向为基准,将单次旋转约 $1/4$ 圈定义为 90° 捻转、约半圈定义为 180° 捻转;治疗频次分为1次/d与2次/d两种水平,从而

表1 神经功能缺损评分表
Table 1 Neurological deficit score criteria

评分	行为指标
0	无神经功能缺损症状,活动完全正常
1	轻度神经功能缺损,不能完全将手术对侧的前爪伸展
2	中度神经功能缺损,大鼠在爬行时出现向手术对侧转圈
3	重度局灶性神经功能缺损,行走的时候,身体向手术对侧倾斜
4	不能自发行走,意识丧失

形成90°高频、90°低频、180°高频及180°低频共4种针刺干预组合。行针频率统一控制为60次/min,每次行针持续15 s;单次留针时间为30 min。在留针过程中,于0 min与15 min分别进行1次捻转操作,以保证刺激节律性与一致性。高频针刺组的两次针刺干预间隔不少于6 h。各组连续干预21 d。所有针刺操作均由同一名经过统一训练的操作者完成,以尽量保证手法的一致性和可重复性。模型组与假手术组仅进行相同的固定处理并保持操作环境一致,不给予针刺刺激。

1.5 观察指标及检测方法

大鼠体质量、24 h进食及进水量测定:分别于造模前及造模后针刺干预前,记录各组大鼠体质量、24 h进食及进水量。每次体质量测定均固定在同一时间进行。记录进食及进水量时,给予足量饲料和饮水并记录初始量,24 h后称量剩余饲料量和饮水量,根据初始给予量与剩余量之差计算大鼠24 h进食及进水量。

吞咽功能评测^[22-23]:于连续干预21 d结束后,各组大鼠行吞咽功能终点评估。将大鼠麻醉后,仰卧位固定,在下颌舌骨肌处作小切口以暴露目标肌群,并将下颌舌骨肌与张力换能器相连。再经大鼠口腔插入直径0.5 mm的毛细软管直达舌根部,使用微量泵以2 μ L/s的速度注入蒸馏水。以记录系统上出现的吞咽相关特征性肌肉收缩波形作为判定依据,每出现1次明确的吞咽相关特征性波形,计为1次吞咽。记录刺激过程中大鼠30 s内的吞咽次数,以及自刺激开始至首次吞咽反应出现的时间,即吞咽潜伏期。

TTC染色观察大鼠脑梗死体积:每组随机选取3只大鼠,麻醉后处死,快速剥离全脑,置于-20℃冰箱冷冻20 min,沿冠状面从前向后连续切片,共切取5片2 mm厚的脑切片。将脑切片完全浸没于2% TTC溶液中,然后置于37℃恒温水浴箱中避光孵育30 min。期间不时轻轻翻动切片以确保染色均

匀。染色结束后,吸去TTC溶液,加入4%多聚甲醛固定液固定。完成后进行拍照,正常脑组织呈现红色,梗死区域呈现苍白色。使用ImageJ软件测量和分析脑梗死体积百分比。脑梗死体积百分比(%)=(梗死体积÷全脑体积)×100%。

HE染色观察延髓孤束核组织形态学变化:每组随机选取3只大鼠,麻醉后经心脏灌注4%多聚甲醛后取脑,然后使用多聚甲醛进行固定。组织经常规脱水、石蜡包埋后,连续切片,切片厚度为5 μ m。切片常规脱蜡至水后,苏木精染色5 min,伊红复染2 min,梯度脱水、透明后封片。于显微镜下观察延髓孤束核区域神经元形态学变化。

ELISA检测大鼠血清中BDNF、bFGF含量:大鼠麻醉后,沿腹中线在下腹部切开,作纵向切口,充分暴露大鼠的腹主动脉,静脉采血针采血约5 mL,室温静置约30 min,4℃离心15 min取上清,分装后置-80℃保存备用。采用ELISA检测大鼠血清中BDNF和bFGF的含量,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。实验过程中分别设置标准孔和样本孔,利用酶标仪在450 nm波长下测定各孔吸光度值,根据标准曲线计算各样本中BDNF与bFGF的浓度。所有样本均进行重复检测,取平均值用于后续统计分析。

免疫荧光染色法检测延髓孤束核BDNF、bFGF表达水平:脑组织切片经PBS漂洗后,使用0.3% Triton X-100通透20 min,随后加入5%山羊血清室温封闭1 h以阻断非特异性结合。吸去封闭液,分别滴加BDNF及bFGF特异性一抗(稀释比例均为1:200),置于湿盒内4℃孵育过夜。次日复温后用PBS洗涤3次,滴加与一抗种属匹配的荧光二抗,室温避光孵育1 h。最后使用DAPI复染细胞核5 min,抗荧光淬灭封片剂封片。于荧光显微镜下观察并采集图像,使用ImageJ软件分析各组目标蛋白的平均荧光强度。

采用Western blot检测延髓组织样本GAP-43、

PSD-95、SYP的蛋白表达水平:取各组大鼠延髓组织 50 mg,加入含 1% PMSF 的 RIPA 裂解液,冰浴匀浆后于 4℃离心 15 min,取上清液。采用 BCA 蛋白定量试剂盒测定样本蛋白浓度,调整浓度一致后加入上样缓冲液煮沸变性。取适量蛋白样品进行 SDS-PAGE 凝胶电泳分离,随后湿转至 PVDF 膜。用 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h, TBST 洗涤后,分别加入兔抗大鼠 GAP-43(1:1 000)、PSD-95(1:1 000)、SYP(1:1 000)及 GAPDH(1:10 000)一抗,4℃孵育过夜。次日复温后用 TBST 洗膜 3 次,加入 HRP 标记的山羊抗兔二抗(1:5 000),室温孵育 1 h。TBST 洗涤后,滴加 ECL 化学发光液显影,使用凝胶成像系统采集图像。利用 ImageJ 软件分析条带灰度值,以目标蛋白与内参蛋白(GAPDH)灰度值的比值表示目标蛋白的相对表达水平。

1.6 统计分析

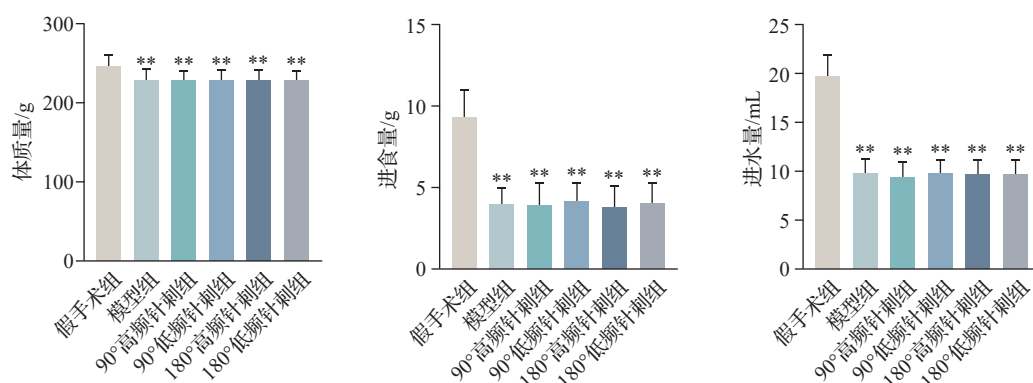
采用 SPSS27.0 和 GraphPad Prism 10 软件进行统计分析。所有数据首先采用 Shapiro-Wilk 检验进行正态性评估,并结合 Levene 检验判断方差齐性。

所有数据均符合正态分布且满足方差齐性,均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析,事后多重比较采用 Tukey 检验。针对针刺干预组中捻转角度(90°、180°)和治疗频次(低频、高频)两个自变量,采用双因素方差分析评估两因素的主效应及其交互作用。当双因素分析结果显示主效应或交互作用具有统计学意义时,进一步采用 Sidak 多重比较检验进行简单效应分析,以明确不同角度或频次条件下的组间差异。所有统计检验均为双侧检验,以 $P\leq 0.05$ 为差异具有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 各组大鼠造模后 24 h 体质量、进食及进水量比较

造模后 24 h、针刺干预前,与假手术组相比,模型组及各针刺干预组大鼠的体质量、24 h 进食及进水量均明显降低($P<0.01$),说明造模成功。见图 1。



注:与假手术组比较,** $P<0.01$ 。

图 1 各组大鼠造模后 24 h 体质量、进食及进水量比较($\bar{x}\pm s$, 15 只鼠/组)

Fig. 1 Comparison of body mass, 24 h food intake, and 24 h water intake of rats in the 6 groups at 24 h after modeling ($\bar{x}\pm s$, 15 rats/group)

2.2 各组大鼠脑梗死体积百分比比较

TTC 染色结果显示,假手术组大鼠脑组织切片呈均匀红染,未见明显梗死灶;与假手术组相比,模型组脑组织中可见大面积苍白区,脑梗死体积显著增加($P<0.01$)。与模型组相比,针刺干预后各组脑梗死体积均明显减少($P<0.01$)。

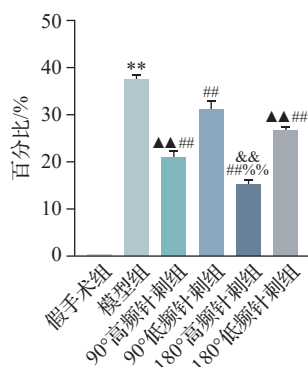
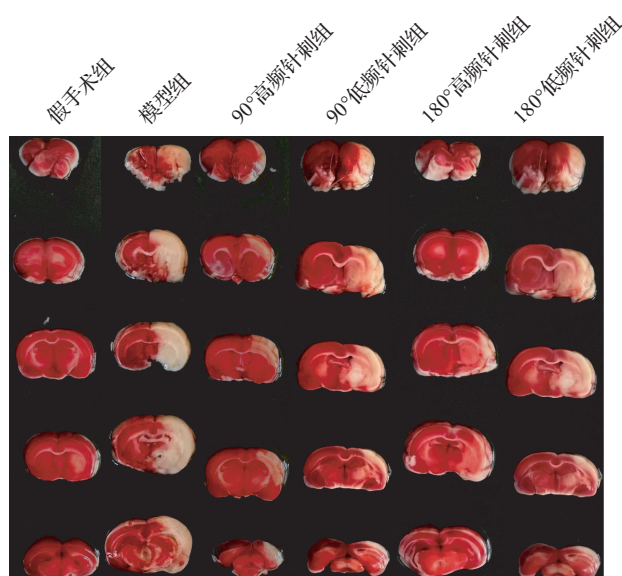
为进一步明确针刺参数对疗效的影响,对针刺干预组进行了双因素方差分析。结果显示,捻转角度和治疗频次对脑梗死体积均具有显著主效应($P<0.01$),而二者之间未观察到显著交互作用。进一步的简单效应分析表明,在相同捻转角度条件

下,高频针刺组脑梗死体积低于低频针刺组($P<0.01$);在相同治疗频次条件下,180°捻转组优于 90°捻转组($P<0.01$);其中 180°高频针刺组在减少脑梗死体积方面最为显著。见图 2。

2.3 各组大鼠的吞咽功能比较

实验结果显示,与假手术组相比,模型组大鼠吞咽次数显著减少($P<0.01$),吞咽潜伏期明显延长($P<0.01$)。与模型组相比,针刺干预后各组的吞咽次数均显著增加($P<0.01$),吞咽潜伏期均明显缩短($P<0.01$, $P<0.05$)。

进一步对针刺参数进行双因素分析,比较不同



注:与假手术组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$;与90°低频针刺组比较,▲▲ $P<0.01$;与90°高频针刺组比较,%% $P<0.01$;与180°低频针刺组比较,&& $P<0.01$ 。

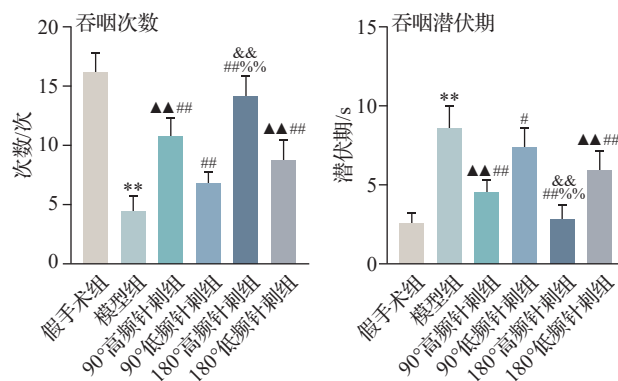
图2 各组大鼠脑梗死体积百分比比较($\bar{x}\pm s$,3只鼠/组)

Fig. 2 Comparison of cerebral infarct volume percentages of rats in the 6 groups ($\bar{x}\pm s$, 3 rats/group)

捻转角度和治疗频次的效应。结果显示,捻转角度和治疗频次对吞咽次数和吞咽潜伏期均具有显著主效应($P<0.01$),而二者之间未观察到显著交互作用。简单效应分析表明,在相同捻转角度下,高频针刺组吞咽功能改善优于低频针刺组($P<0.01$);在相同治疗频次下,180°捻转组优于90°($P<0.01$);其中,180°高频针刺组在增加吞咽次数和缩短潜伏期方面表现出最为显著的改善趋势。见图3。

2.4 各组大鼠延髓孤束核区组织形态学比较

HE染色结果显示,假手术组大鼠神经元形态正常,结构完整,细胞核清晰,未见明显变性或坏死改变。与假手术组相比,模型组可见明显的病理损伤,表现为神经元胞体缩小、染色加深,核固缩或偏位,局部可见神经元变性、空泡样改变。经针刺干预后,各组神经元受损情况均有不同程度改善,与



注:与假手术组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,## $P<0.01$;与90°低频针刺组比较,▲▲ $P<0.01$;与90°高频针刺组比较,%% $P<0.01$;与180°低频针刺组比较,&& $P<0.01$ 。

图3 各组大鼠吞咽功能比较($\bar{x}\pm s$,15只鼠/组)

Fig. 3 Comparison of swallowing function of rats in the 6 groups ($\bar{x}\pm s$, 15 rats/group)

模型组相比,90°低频针刺组和180°低频针刺组神经元胞体形态较为完整,变性神经元数量减少,其中180°针刺组改善程度更为明显;在高频针刺干预组中,脑组织结构恢复更为显著,神经元胞体饱满,核染色均匀,病理性变性和空泡样改变明显减少;其中180°高频针刺组表现出最为明显的组织学改善趋势。见图4。

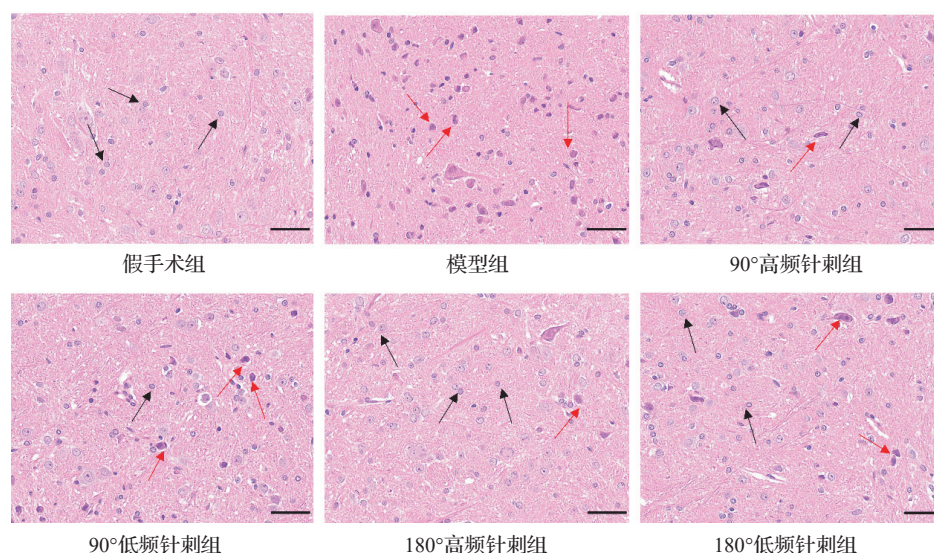
2.5 各组大鼠血清BDNF、bFGF含量比较

ELISA检测结果显示,与假手术组相比,模型组大鼠血清BDNF含量显著降低($P<0.01$),而bFGF含量明显升高($P<0.01$)。与模型组相比,经不同参数针刺干预后,各针刺组大鼠血清BDNF含量均明显升高($P<0.01$),而bFGF含量显著降低($P<0.01$)。

进一步对针刺刺激参数进行双因素方差分析。结果显示,捻转角度与治疗频次对血清BDNF和bFGF水平均具有显著主效应($P<0.01$),而二者之间未观察到显著交互作用。简单效应分析表明,在相同捻转角度条件下,高频针刺组的BDNF含量高于低频组,而bFGF含量相应降低($P<0.01$);在相同治疗频次条件下,180°捻转组较90°捻转组表现出更显著的BDNF升高及bFGF下调趋势($P<0.01$)。其中,180°高频针刺组在提高血清BDNF、降低bFGF含量方面表现最为显著。见图5。

2.6 各组大鼠BDNF免疫荧光强度比较

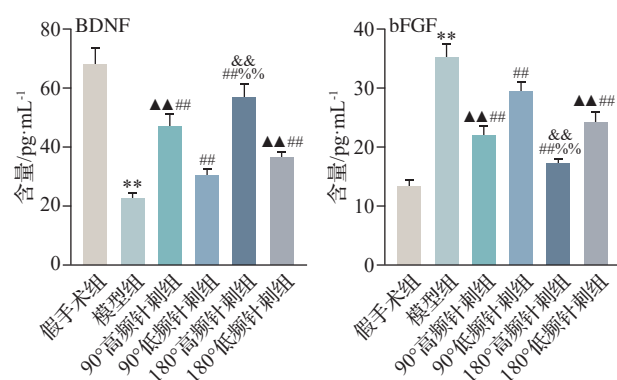
BDNF免疫荧光染色结果显示,DAPI标记细胞核呈蓝色,BDNF阳性表达呈红色荧光。在假手术组中,可见大量红色的BDNF阳性细胞,荧光强度较高。与假手术组相比,模型组中BDNF的红色



注:黑色箭头表示正常神经元,红色箭头表示异常神经元。标尺=50 μm。

图4 各组大鼠延髓孤束核区组织形态学比较(HE染色)

Fig. 4 Comparison of tissue morphology in the nucleus tractus solitarius of the medulla oblongata of rats in the 6 groups (HE staining)



注:BDNF为脑源性神经营养因子,bFGF为碱性成纤维细胞生长因子。与假手术组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$;与90°低频针刺组比较,▲▲ $P<0.01$;与90°高频针刺组比较,% $P<0.01$;与180°低频针刺组比较,&& $P<0.01$ 。

图5 各组大鼠血清BDNF、bFGF含量比较($\bar{x}\pm s$,6只鼠/组)

Fig. 5 Comparison of serum BDNF and bFGF levels of rats in the 6 groups ($\bar{x}\pm s$, 6 rats/group)

荧光信号明显减弱($P<0.01$)。与模型组相比,给予针刺干预后,各治疗组BDNF荧光强度均显著升高($P<0.01$)。

进一步对针刺刺激参数进行双因素方差分析,结果表明,捻转角度和治疗频次对BDNF荧光强度均具有显著主效应($P<0.01$),但二者之间未观察到显著交互作用。简单效应分析显示,在相同捻转角度条件下,高频针刺组BDNF表达水平高于低频组($P<0.01$);在相同治疗频次条件下,180°捻转组高于90°捻转组($P<0.01$)。其中,180°高频针刺组在

促进BDNF表达方面表现最为显著。见图6。

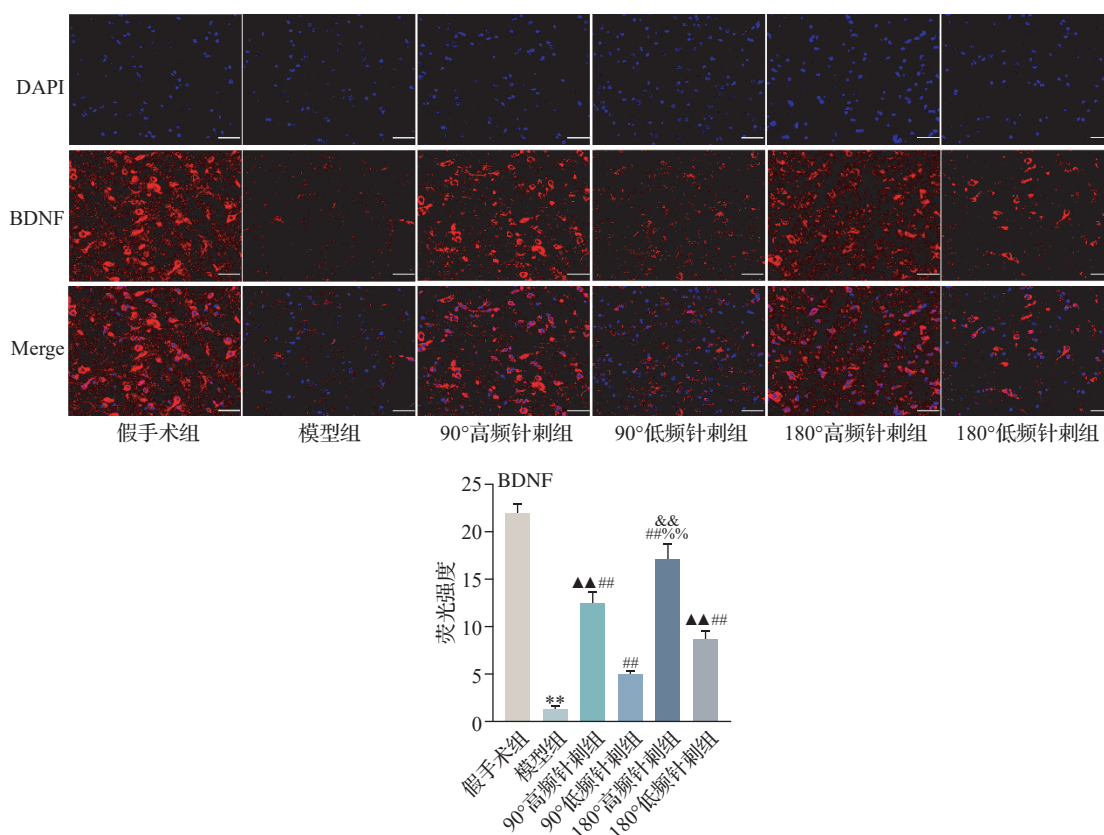
2.7 各组大鼠bFGF免疫荧光强度比较

bFGF免疫荧光染色结果显示,DAPI标记细胞核呈蓝色,bFGF阳性表达呈绿色荧光。假手术组大鼠孤束核区域bFGF阳性信号较弱,绿色荧光分布稀疏。与假手术组相比,模型组bFGF荧光强度明显增强($P<0.01$)。与模型组相比,经不同参数针刺干预后,各针刺组bFGF荧光强度均减弱($P<0.01$)。

进一步对针刺刺激参数进行双因素方差分析,结果表明,捻转角度和治疗频次对bFGF荧光强度均具有显著主效应($P<0.01$),而二者之间未观察到显著交互作用。简单效应分析表明,在相同捻转角度条件下,高频针刺组bFGF荧光强度低于低频组($P<0.01$);在相同治疗频次条件下,180°捻转组低于90°捻转组($P<0.01$)。其中,180°高频针刺组在抑制bFGF过表达方面表现最为显著。见图7。

2.8 各组大鼠突触相关SYP、PSD-95和GAP-43蛋白表达量比较

为了评估不同针刺刺激量对突触可塑性的影响,采用Western blot法检测了各组大鼠延髓组织中SYP、PSD-95和GAP-43的蛋白表达水平。与假手术组相比,模型组大鼠的SYP、PSD-95和GAP-43蛋白表达水平均显著降低($P<0.01$)。与模型组相比,所有针刺干预组的上述3种蛋白表达水平均显著升高($P<0.01$)。



注:BDNF为脑源性神经营养因子。与假手术组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$;与90°低频针刺组比较,▲▲ $P<0.01$;与90°高频针刺组比较,% $P<0.01$;与180°低频针刺组比较,&& $P<0.01$ 。标尺=50 μm 。

图6 各组大鼠延髓孤束核区BDNF荧光强度比较(免疫荧光染色, $\bar{x}\pm s$,3只鼠/组)

Fig. 6 Comparison of BDNF fluorescence intensity in the nucleus tractus solitarius of the medulla oblongata of rats in the 6 groups (immunofluorescence staining, $\bar{x}\pm s$, 3 rats/group)

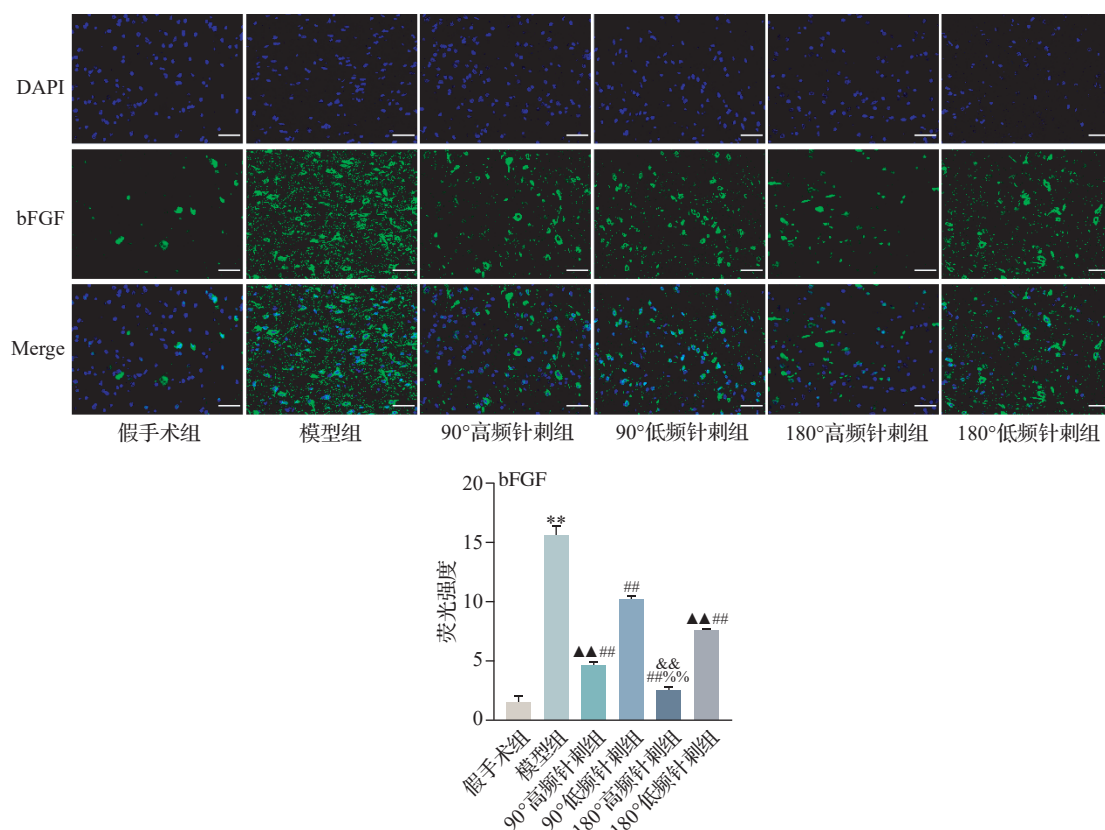
进一步对针刺刺激参数进行双因素方差分析,结果显示,捻转角度和治疗频次对SYP、PSD-95和GAP-43蛋白表达水平均具有显著主效应($P<0.01$),而二者之间未观察到显著交互作用。简单效应分析表明,在相同捻转角度下,高频针刺组的SYP、PSD-95和GAP-43表达水平均显著高于低频针刺组($P<0.01$);在相同治疗频次下,180°捻转组的蛋白表达水平高于90°捻转组($P<0.01$);其中,180°高频针刺组的效果最为显著。见图8。

3 讨论

PSD属于中医学“喉痹”“中风舌本病”“舌暗”“暗瘕”等范畴,其病机总属本虚标实,以气血亏虚、髓海不足为本,脑络瘀阻、舌窍失养为标^[24]。廉泉作为任脉与阴维脉之交会穴,位于喉结上方,深部紧邻舌根及咽喉肌群。《针灸大成》载其“主舌下肿,难言……舌根急缩,下食难”,故刺之可直达病所,共奏通利舌窍、活血化瘀、利咽启闭之效。人迎隶属足阳明胃经,位于颈动脉搏动处,既是胃经气血输

注之要冲,又为“五脏六腑之气”汇聚“天五会”^[25]。足阳明经多气多血,且经脉“循喉咙”,故刺之可通调气血、濡养咽喉宗筋,对中风后气血逆乱所致的吞咽障碍具有重要调节作用。现代解剖学认为,“廉泉”邻近舌根及咽喉肌群,深刺后可刺激舌咽神经及迷走神经相关分支;“人迎”深层毗邻颈动脉窦及迷走神经干,针刺该穴可能影响迷走相关反射活动及改善局部血流状态^[26-27]。因此,针刺“廉泉”“人迎”后产生的外周机械刺激,可能经舌咽神经、迷走神经及颈部相关感觉传入通路进入延髓吞咽中枢,并进一步影响孤束核、疑核等脑干相关核团的功能状态,为吞咽反射弧重建及吞咽功能恢复提供神经调控基础。孤束核既是吞咽感觉传入的重要整合核团,也是吞咽反射调控的关键节点,因此其局部神经营养状态及突触传递效率的改变,可能是针刺改善吞咽功能的重要中枢基础^[6-7]。

本研究在造模后24 h记录了各组大鼠体质量、24 h进食及进水量。结果显示,造模后24 h,与假手术组相比,模型组及各针刺干预组大鼠体质量、24 h



注:bFGF为碱性成纤维细胞生长因子。与假手术组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$;与90°低频针刺组比较,▲▲ $P<0.01$;与90°高频针刺组比较,% $P<0.01$;与180°低频针刺组比较,&& $P<0.01$ 。标尺=50 μm 。

图7 各组大鼠延髓孤束核区bFGF荧光强度比较(免疫荧光染色, $\bar{x}\pm s$,3只鼠/组)

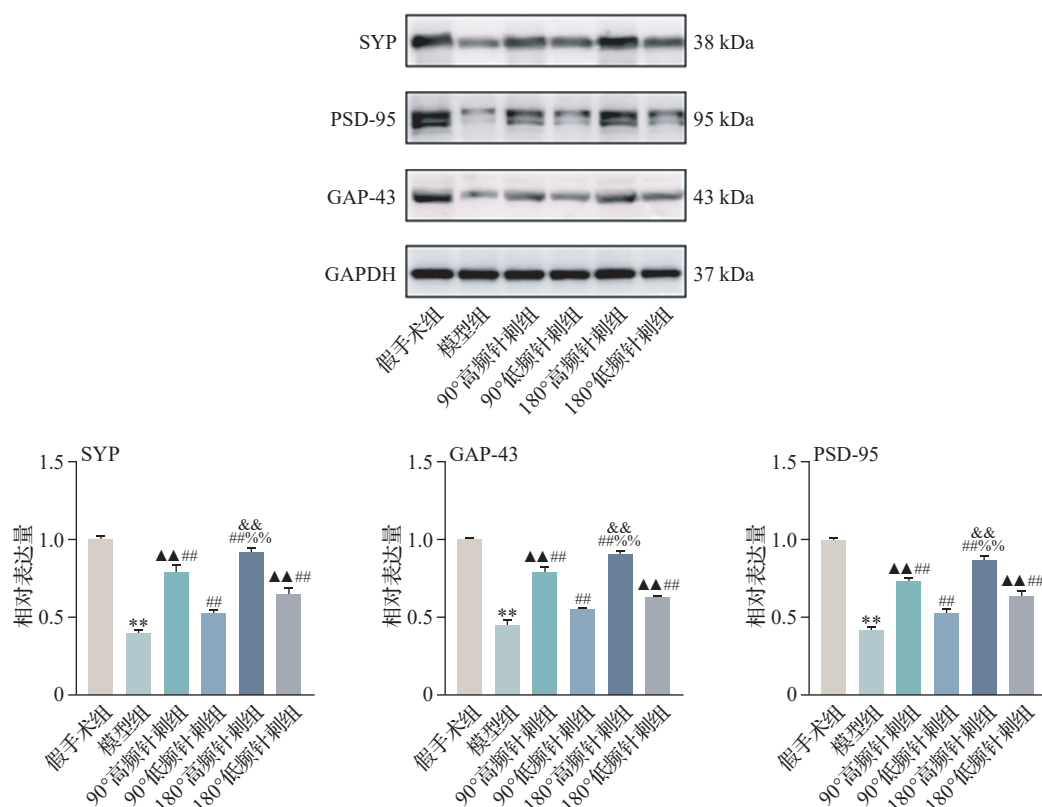
Fig. 7 Comparison of bFGF fluorescence intensity in the nucleus tractus solitarius of the medulla oblongata of rats in the 6 groups (immunofluorescence staining, $\bar{x}\pm s$, 3 rats/group)

进食及进水量均出现明显下降,而模型组与各针刺干预组之间差异无统计学意义。提示MCAO/R造模后大鼠已出现摄食饮水相关状态受损表现,且造模后各组在针刺干预前基础状态相对均衡。

吞咽功能的完整性依赖于皮层-脑干-外周神经环路的精细调控,而缺血性卒中导致的突触结构破坏与功能传递障碍是PSD发生的重要病理基础^[28]。本研究TTC和HE结果在不同层面支持了针刺对PSD的干预效应。结果显示,MCAO/R大鼠在针刺干预后,各针刺组脑梗死体积显著减少,神经元受损程度均有不同程度减轻,其中180°捻转联合高频刺激组改善趋势更为明显,提示针刺可能通过减轻脑缺血损伤并改善孤束核区组织形态,为吞咽功能恢复及后续神经可塑性重塑提供重要基础。此外,突触可塑性是神经环路重组的重要基础,涵盖了突触结构重建、信号传递调节及微环境改善等多个方面,直接关系到神经功能恢复的潜能^[29]。本研究结果显示,MCAO/R大鼠在接受针刺干预后,吞咽功能明显改善,且存在显著的量效差异。其中,

180°大幅度捻转联合每日2次的强化干预方案表现出相对更优的干预效应,提示针刺刺激量可能与PSD干预效果密切相关,适度的强刺激可能更利于突破神经损伤后的抑制状态,启动代偿性修复程序。

GAP-43、SYP和PSD-95是反映突触重塑状态的重要分子指标。GAP-43与轴突生长及突触重建密切相关,SYP是突触前囊泡相关蛋白,可在一定程度上反映突触密度及神经递质释放状态,PSD-95则是维持突触后结构稳定和信号转导的重要支架蛋白^[30-32]。既往研究表明,缺血缺氧会导致海马及脑干区域上述蛋白表达下调,进而影响神经环路的完整性与功能传递^[33]。本研究Western blot结果显示,模型组大鼠延髓组织中GAP-43、PSD-95及SYP蛋白表达显著降低,而针刺,尤其是180°高频针刺显著逆转了这一病理改变。这表明针刺可能通过上调突触结构蛋白的合成,促进轴突侧支发芽与新突触形成,增强突触传递效能,从而为受损吞咽中枢的神经网络重建提供结构基础。



注:SYP为突触素,GAP-43为生长相关蛋白-43,PSD-95为突触后致密蛋白-95。与假手术组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$;与90°低频针刺组比较,▲▲ $P<0.01$;与90°高频针刺组比较,%% $P<0.01$;与180°低频针刺组比较,&& $P<0.01$ 。

图8 各组大鼠延髓组织中SYP、PSD-95和GAP-43蛋白表达量比较($\bar{x}\pm s$,3只鼠/组)

Fig. 8 Comparison of SYP, PSD-95, and GAP-43 protein expression levels in the medulla oblongata of rats in the 6 groups ($\bar{x}\pm s$, 3 rats/group)

进一步分析结果可见,神经营养相关因子的变化可能参与了针刺调节突触可塑性的过程。BDNF作为重要的神经营养因子之一,可通过结合酪氨酸激酶B型受体激活相关信号通路,从而抑制神经元凋亡,调控突触前递质释放与突触后受体敏感性^[34-35]。bFGF则与脑缺血后的组织修复和神经保护密切相关,在缺血性损伤后常呈反应性升高,可促进神经细胞存活与突触网络重构,改善缺血区血供与微循环通透性,以应对缺血缺氧造成的神经血管单元损伤^[36-37]。本研究同时检测了血清及孤束核局部BDNF、bFGF的表达变化,其中血清指标主要从整体水平反映针刺干预后神经营养相关因子的变化趋势,而孤束核局部检测则更侧重于提示吞咽相关脑干中枢微环境的调节情况。结果显示,模型组大鼠血清和孤束核bFGF水平显著高于假手术组,提示机体处于一种持续的应激损伤修复状态;而针刺干预后,尤其是180°高频组,血清和孤束核BDNF水平显著上升,而bFGF水平则较模型组显著降低并趋于正常。这一结果提示,针刺可能通过

调节神经营养因子的分泌,从而改善缺血区微环境,加速了神经损伤的修复进程,有利于突触新生与功能重塑,进而发挥抗PSD效应。

综上所述,针刺“廉泉”“人迎”可显著改善脑卒中大鼠的吞咽功能,其机制可能与调节BDNF和bFGF等神经营养因子的分泌,上调GAP-43、SYP、PSD-95等关键蛋白表达,增强突触可塑性及修复受损神经环路密切相关。在本研究参数范围内,180°捻转联合高频刺激表现出相对更优的干预效应。当前,针刺刺激参数的量化标准仍有待进一步统一,本研究围绕针刺刺激量这一关键变量,结合吞咽功能、脑组织损伤、脑干相关脑区形态学及分子表达变化进行观察,与《针灸科学研究行动计划》提出的“开展针灸效应关键变量的量化研究”“加强机制解析并推动临床与基础研究相互转化”的方向相契合,因而可为PSD针刺干预方案的优化提供一定实验依据^[18]。然而,本研究仍存在一定局限。造模后未进行吞咽功能基线检测,仅以体质量、24 h进食及进水量作为摄食饮水状态的辅助观察指标,后续

需采用低创、可重复的吞咽功能评估,进一步完善造模后吞咽功能评价。此外,针刺对神经环路的调控涉及多靶点、多通路,本研究仅聚焦于神经营养因子与突触蛋白层面,尚缺乏对孤束核脑区突触超微结构的直接观察,未来需进一步结合电镜、光遗传学及跨突触示踪技术,深入解析针刺对吞咽中枢特定神经核团间连接的精准调控机制。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Wang Z C, Shi R, Moreira P. Post-stroke dysphagia: identifying the evidence missing [J]. *Front Med*, 2025, 12: 1494645.
- [2] Banda K J, Chu H, Kang X L, et al. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a meta-analysis [J]. *BMC Geriatr*, 2022, 22(1): 420.
- [3] Jiang H L, Zhang Q, Zhao Q, et al. Manual acupuncture or combination of rehabilitation therapy to treat poststroke dysphagia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8803507.
- [4] Appelbaum L G, Shenasa M A, Stolz L, et al. Synaptic plasticity and mental health: methods, challenges and opportunities [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2023, 48(1): 113-120.
- [5] Sasegbon A, Cheng I, Hamdy S. The neurorehabilitation of post-stroke dysphagia: physiology and pathophysiology [J]. *J Physiol*, 2025, 603(3): 617-634.
- [6] Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms [J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(2): 929-969.
- [7] Cheng I, Li W Q, Hamdy S, et al. Brainstem stroke and dysphagia treatment: a narrative review on the role of neuromodulation, skill-based swallowing training and transient receptor potential agonists [J]. *Audiol Res*, 2025, 15(6): 156.
- [8] Mayerl C J, Gould F D H, Adjerd K, et al. The pathway from anatomy and physiology to diagnosis: a developmental perspective on swallowing and dysphagia [J]. *Dysphagia*, 2023, 38(1): 33-41.
- [9] de Oliveira Figueiredo E C, Bondiolotti B M, Laugeray A, et al. Synaptic plasticity dysfunctions in the pathophysiology of 22q11 deletion syndrome: is there a role for astrocytes? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4412.
- [10] Yang P, Chen H Y, Wang T, et al. Electroacupuncture promotes synaptic plasticity in rats with chronic inflammatory pain-related depression by upregulating BDNF/TrkB/CREB signaling pathway [J]. *Brain Behav*, 2023, 13(12): e3310.
- [11] Li J X, Liu L J, Sun S, et al. BDNF and miRNAs in acupuncture-regulated neuroplasticity: Emerging mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Medicine*, 2026, 105(2): e46851.
- [12] Xu F Y, Wang X P, Dai F, et al. The efficacy of acupuncture for post-stroke dysphagia: an overview of systematic reviews and meta-analyses [J]. *Front Neurosci*, 2025, 19: 1640471.
- [13] Zhang S Q, Liang B Y, Tang Q, et al. Therapeutic effect of acupuncture on post-stroke dysphagia: a multicenter, randomized controlled trial [J]. *Complementary Ther Med*, 2025, 92: 103200.
- [14] Wie H S, Kim S N. Therapeutic components of acupuncture stimulation based on characteristics of sensory nerve and nervous signaling pathway [J]. *J Integr Med*, 2025, 23(2): 106-112.
- [15] 冒金锋, 张建斌, 张双双, 等. 历版《针灸学》教材中毫针行针法的演变 [J]. *针刺研究*, 2018, 43(6): 394-396.
- [15] Mao J F, Zhang J B, Zhang S S, et al. Evolution of acupuncture needle manipulation techniques described in textbooks of acupuncture and moxibustion of successive editions (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2018, 43(6): 394-396.
- [16] Liu W, Ge W, Zhao Q, et al. The neural plasticity and efficacy of acupuncture for post-stroke dysphagia: protocol for a randomized controlled trial with fMRI and DTI [J]. *BMC Complementary Med Ther*, 2021, 24(1): 357.
- [17] Fei Y T, Cao H J, Xia R Y, et al. Methodological challenges in design and conduct of randomised controlled trials in acupuncture [J]. *BMJ*, 2022, 376: e064345.
- [18] 针灸科学研究联盟. 针灸科学研究行动计划 [J]. *针刺研究*, 2025, 50(1): 1-2.
- [18] Acupuncture Scientific Research Alliance. A plan for acupuncture-moxibustion scientific research (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(1): 1-2.
- [19] 《针刺研究》编辑部. 《针刺研究》实验动物福利伦理审查清单 [J]. *针刺研究*, 2024, 49(2): 220.
- [19] Editorial Board of Acupuncture Research. Review list of welfare ethics of experimental animals in *Acupuncture Research* (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2024, 49(2): 220.
- [20] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [21] 周美启, 嵇波, 周华. 实验针灸学 [M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2023: 186.
- [21] Zhou M Q, Ji B, Zhou H. Experimental acupuncturology (in Chinese) [M]. 2nd edition. Beijing: Science Press, 2023: 186.
- [22] 狄文惠, 黄可妮, 易立琛, 等. 电针“廉泉”通过舌下神经核改善中风后吞咽障碍的机制研究 [J]. *针刺研究*, 2025, 50(8): 862-871.
- [22] Di W H, Huang K N, Yi L C, et al. Electroacupuncture at “Lianquan” (CV23) improves post-stroke dysphagia via hypoglossal nucleus (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(8): 862-871.
- [23] 李彦杰, 李斯锦, 华晓琼, 等. 利咽启闭方对脑卒中大鼠吞咽功能及皮质吞咽中枢神经细胞凋亡的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(16): 2527-2533.

- Li Y J, Li S J, Hua X Q, et al. Effects of Lipopharyngeal Qibi Formula on swallowing function and apoptosis in central cortical swallowing neurons in rats after stroke (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2024, 28(16): 2527-2533.
- [24] 马莉妍, 徐志华, 姜珊, 等. 脑卒中吞咽障碍中医治疗及康复技术研究现状[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(9): 1054-1057.
- Ma L Y, Xu Z H, Jiang S, et al. On the research status of the TCM treatment and rehabilitation technology for stroke patients with dysphagia (in Chinese) [J]. Journal of Changchun University of Chinese Medicine, 2022, 38(9): 1054-1057.
- [25] 田合禄, 李海霞, 孙文燕, 等. 《黄帝内经》人迎寸口脉考释[J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(7): 3335-3340.
- Tian H L, Li H X, Sun W Y, et al. Exegesis on Renying and Cunkou pulses in Huangdi neijing (in Chinese) [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2025, 40(7): 3335-3340.
- [26] 梁雪松, 阎路达, 张瑜, 等. 恢刺廉泉穴治疗脑卒中后吞咽障碍: 随机对照试验[J]. 中国针灸, 2022, 42(7): 717-720.
- Liang X S, Yan L D, Zhang Y, et al. Lateral needling at Lianquan (CV23) for post-stroke dysphagia: a randomized controlled trial (in Chinese) [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2022, 42(7): 717-720.
- [27] Yao L L, Ye Q P, Liu Y, et al. Electroacupuncture improves swallowing function in a post-stroke dysphagia mouse model by activating the motor cortex inputs to the nucleus tractus solitarii through the parabrachial nuclei [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 810.
- [28] Qiao C Y, Liu Z J, Qie S Y. The implications of microglial regulation in neuroplasticity-dependent stroke recovery [J]. Biomolecules, 2023, 13(3): 571.
- [29] Egoraeva A, Manzhulo I, Ivashkevich D, et al. N-stearidonylethanolamine restores CA1 synaptic integrity and reduces astrocytic reactivity after mild traumatic brain injury [J]. Int J Mol Sci, 2026, 27(1): 471.
- [30] Watson D C, Bayik D, Storevik S, et al. GAP43-dependent mitochondria transfer from astrocytes enhances glioblastoma tumorigenicity[J]. Nat Cancer, 2023, 4(5): 648-664.
- [31] Preobraschenski J, Kreutzberger A J B, Ganzella M, et al. Synaptophysin accelerates synaptic vesicle fusion by expanding the membrane upon neurotransmitter loading [J]. Sci Adv, 2025, 11(17): eads4661.
- [32] Fernández G, Leiva K, Bustos F J, et al. Restoring endogenous Dlg4/PSD95 expression by an artificial transcription factor ameliorates cognitive and motor learning deficits in the R6/2 mouse model of Huntington's disease[J]. Clin Epigenetics, 2025, 17(1): 100.
- [33] Chi X S, Wang L D, Liu H X, et al. Post-stroke cognitive impairment and synaptic plasticity: a review about the mechanisms and Chinese herbal drugs strategies [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1123817.
- [34] Zhu X P, Han S N, Geng Y L, et al. Brain-derived neurotrophic factor-TrkB pathway on synaptic plasticity in ischemic stroke rats[J]. Int Heart J, 2024, 65(6): 1095-1106.
- [35] Toader C, Serban M, Munteanu O, et al. From synaptic plasticity to neurodegeneration: BDNF as a transformative target in medicine[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(9): 4271.
- [36] Shi R B, Ye J, Liu Z, et al. Tropism-shifted AAV-PHP.eB-mediated bFGF gene therapy promotes varied neurorestoration after ischemic stroke in mice [J]. Neural Regen Res, 2026, 21(2): 704-714.
- [37] Duan H M, Li S L, Hao P, et al. Activation of endogenous neurogenesis and angiogenesis by basic fibroblast growth factor-chitosan gel in an adult rat model of ischemic stroke[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(2): 409-415.

收稿日期:2026-02-03 修回日期:2026-05-12