

miRNA 与阿尔茨海默病发病机制相关性的研究进展

傅晓凤,张浩,黎敏,韩笑峰,王雪贞

摘要 阿尔茨海默病(AD)是高发于老年人的神经系统退行性疾病。其病因尚不清楚,目前认为与大脑中 β 淀粉样蛋白($A\beta$)的异常沉积、微管相关蛋白 tau 的过度磷酸化及细胞释放的各种细胞因子、补体、激活剂和趋化因子有关。至今无有效的治疗措施。微小RNA(miRNA)是一类高度保守的非编码RNA,在转录后水平调节基因的表达。miRNA 的改变影响着与AD病理生理学相关的几乎所有神经生物学过程的表现遗传学和分子遗传学。近年来,miRNA 在AD中的研究取得了很大进展。本文对近几年miRNA 在AD相关的基础及临床两个方面的研究成果做一综述。

关键词 阿尔茨海默病;微小RNA;发病机制

中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210560

本文引用格式:傅晓凤,张浩,黎敏,韩笑峰,王雪贞. miRNA 与阿尔茨海默病发病机制相关性的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(2): 85-88.

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性认知障碍、记忆力损害及精神症状为主的致死性中枢神经系统退行性疾病,其病理特征是淀粉样斑块沉积和神经原纤维缠结的形成。AD 在老年人中发病率较高^[1],我国60岁以上的老年人口占总人口的18.7%,以AD为代表的老年相关疾病发病率未来将迅速增长^[2]。目前尚无有效延迟或预防AD进展的治疗方法,也没有可用于AD早期诊断的生物标志物。

miRNA 是一类保守的由20~22个核苷酸组成的非编码核糖核酸,具有在翻译水平调控基因表达的功能。通过与位于核糖核酸3'UTR(非翻译区)的短互补序列结合来调节靶信使核糖核酸的表达,在基因的转录后调节中起着核心作用。miRNA 的分子量小,具有双亲性和高溶解性,所以流动性极强,遍布中枢神经系统^[3,4]。在哺乳动物中,miRNA 被认为控制着约50%的蛋白质编码基因^[5,6]。研究发现在AD细胞系、AD动物模型、AD患者的血液、脑区、脑脊液、外泌体中存在多种miRNA 的改变,并确定了许多靶点,为miRNA 成为新一代的基因诊断和治疗工具提供了可能^[7,8]。本文对miRNA 在AD发生发展中的作用机制研究进行综述。

1 AD 相关的基础研究

1.1 AD 动物模型和 miRNA

研究发现,miRNA 在AD的发生、发展过程(包括神经炎症、细胞增殖和分化、迁移、凋亡和突触重塑)中发挥了重要作用。在AD动物模型中,特别是在小鼠的海马和皮质证实了多种miRNA 的失调,它们通过多种路径参与AD的发生和发展,见表1。

在AD的发病机制中, β 淀粉样蛋白(amyloid β , $A\beta$)学说一直占据核心地位, $A\beta$ 引发的一系列病理级联反应,导致Tau蛋白错误折叠和装配,并扩散到整个皮质,最终导致神经系统损伤。越来越多的

证据表明miRNA 影响 $A\beta$ 的生成。研究发现在Tg2576转基因AD小鼠的初代神经元中转染miR-200b/c后 $A\beta$ 的分泌减少,侧脑室注射miR-200b/c也可减轻小鼠因 $A\beta$ 聚集引起的记忆障碍。而miR-200b/c可能是通过胰岛素信号减少 $A\beta$ 的分泌,进而改善小鼠的认知^[9]。有报道,miR-137有助于AD患者大脑中神经元的发育和认知功能改善。在具有空间学习和记忆缺陷的APP/PS1转基因小鼠中, $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ 水平升高,miR-137水平下降,而海马和大脑皮质中的钙电压门控通道亚单位 α -1 C(CACNA1C)蛋白表达升高,生物信息学分析预测其基因转录本是miR-137的候选靶点。而用miR-137模拟物或抑制剂转染SH-SY5Y细胞(稳定表达Tau蛋白)能显著降低CACNA1C蛋白水平;用 $A\beta_{1-42}$ 处理可显著增加SH-SY5Y细胞中Tau蛋白上Ser202、Ser396和Ser404位点的磷酸化水平,而转染miR-137模拟物显著抑制了这一过程。提示miR-137可能是通过调节CACNA1C来逆转 $A\beta_{1-42}$ 诱导的Tau过度磷酸化^[10]。

突触丢失是AD的早期病理事件,但其分子机制不清楚。Wang等^[11]通过对Tg2576小鼠研究发现miR-124/PTPN1通路是AD中突触功能障碍和记忆丧失的关键介质。Li等^[12]研究发现miR-574抑制剂能导致更高水平的神经素和突触蛋白表达,提示miR-574通过调节神经肽参与了5个月大的APP/PS1小鼠的认知障碍;此外,miR-34a-5p和miR-34a-3p可通过调节谷氨酸受体的表达而影响突触强度。研究还表明,敲除miR-34a-3p的APP/PS1小鼠 β -分泌酶活性和b位点APP切割酶1(b-site APP-cleaving enzyme1, BACE1)表达降低,且认知功能显著改善^[13]。而miR-34c的过度表达会导致记忆缺失和海马神经元树突棘的丢失,同时干扰树突生长并减少树突棘和丝状体的数量^[13,14]。

AD的本质是神经退行性变,在疾病末期多种

作者单位

滨州医学院附属医院
神经内科

山东 滨州 256613

基金项目

山东省医药卫生科技发展项目(No. 2017WSB30073)

收稿日期

2021-10-12

通讯作者

王雪贞

xuezhen_wang@126.com

表1 MiRNAs参与AD发展的作用机制

miRNA	表达水平	标本来源	干预措施/结果	目的基因	在AD中的作用机制
miR-214-3p ^[15]	↓	患者脑脊液和SAMP8小鼠海马	miRNA激动剂/↑	ATG12↓	自噬/凋亡
miR-873-5p ^[36]	↓	SAMP8小鼠	人工衍生物/↑	HMOX1↓	凋亡
miR-137 ^[10]	↓	APP/PS1小鼠海马和大脑皮质	无	CACNA1C↑	Tau蛋白病理
miR-132 ^[19]	↓	3转AD小鼠和小鼠Neuro2a细胞	miRNA类似物/↑	SIRT1↑	Tau蛋白
miR-21 ^[20]	↓	未知	外泌体/↑	STAT3↓	炎症
miR-222 ^[22]	↓	APP/PSEN1小鼠, SH-SY5Y和HEK-293T细胞	无	P27KIP1↑	细胞周期
miR-124 ^[11]	↑	Tg2576小鼠海马	miRNA拮抗剂/↓	PTEN1↑	突触通路
miR-574 ^[12]	↑	APP/PS1小鼠海马	MiRNA抑制剂/↓	Neuritin↑	突触通路
miR-34a ^[13]	↑	APP/PS1小鼠模型	基因敲除/↓	NMDA受体、AMPA受体↑	谷氨酸受体/突触通路
miRNA-125b ^[17]	↑	AD患者	miRNA类似物/↑	NCAM↓	Tau蛋白病理
miR-200b/c ^[9]	↑	Tg2576小鼠皮质	miRNA类似物/↑	S6k1↓	β淀粉样蛋白
miR-206 ^[24]	↑	APP/PSEN1小鼠、胚胎、海马原代神经元细胞	无	BDNF↓	凋亡
MiRNA-330 ^[26]	↑	C57 AD小鼠和初级神经元	miRNA抑制剂/↓	VAV1↓	β淀粉样蛋白

神经元细胞的死亡直接导致广泛神经元损失。有研究将偶发性AD患者海马神经元广泛的自噬性死亡归因于miR-214-3p下调后Aβ或炎症因子水平升高。该研究发现miR-214-3p可通过下调自噬相关蛋白12(一种自噬的必需介质)阻碍海马神经元的自噬和凋亡过程,由此改善SAMP8小鼠的认知行为表现^[15]。血红素与血红素加氧酶1分解代谢产生的一氧化碳对Aβ₁₋₄₂有毒性作用。有文献报道miR-873-5p能调节血红素加氧酶1表达。应用人工衍生物影响miR-873-5p和血红素加氧酶1的表达,可改善由Aβ₁₋₄₂诱导的SAMP8小鼠神经损伤及认知功能^[16]。

Tau蛋白的过度磷酸化和病理性聚集形成神经纤维缠结是AD发生的重要机制。Zhang等^[17]的研究发现miR-125b能降低神经细胞粘附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM)在AD小鼠模型中的水平,NCAM降低后可通过抑制神经元生长因子诱导的糖原合酶激酶3β的磷酸化而增加其活性,进而导致Tau蛋白的过度磷酸化,促进AD的进展。还有研究观察到AD中miRNA-132/212簇下调,miRNA-132/212敲除小鼠Tau蛋白磷酸化和积累增加,自噬过程受损害。用miRNA-132模拟物治疗3xTg-AD小鼠3周,改善了小鼠长期记忆缺陷和Tau蛋白的过度磷酸化^[18,19]。

神经炎症也是促进AD发生和发展的原因之一。Chatterjee等^[20]的研究证实miR-21可通过降低STAT3的表达和活性来调节核转录因子κB的活化,最终改善AD相关的症状。

2 AD细胞和miRNA

在体外细胞水平上,有关的AD与miRNA的研究也取得了很多突破。研究发现用miR-106b模拟物转染SH-SY5Y细胞(稳定表达Tau蛋白)后能抑制Aβ₁₋₄₂诱导的Tau蛋白Tyr18处的过度磷酸化,而在Ser396/404处没有观察到这种改变。双荧光素酶报告基因分析证实Fyn是miR-106b的直接靶基因。用干

扰RNA抑制Fyn的表达后,Tyr18处Tau磷酸化水平降低,但抑制miR-106b的表达后,Tyr18处Tau磷酸化水平较前升高。这表明miR-106b通过靶向Fyn抑制Aβ₁₋₄₂诱导的Tyr18 Tau磷酸化^[21]。

P27KIP1也被称为细胞周期蛋白依赖性激酶1B抑制剂,负责阻断细胞周期。APP/PSEN1小鼠体内miRNA-222水平下调,而P27KIP1蛋白水平增加。P27KIP1的过度表达似乎与AD的发病机制相关。为了进一步确定miRNA-222是否能直接调节P27KIP1,进一步研究证实转染了miRNA-222的SH-SY5Y细胞中,P27KIP1和miRNA-222表达水平呈反比。提示miRNA-222可能通过下调P27KIP1的表达,影响AD的细胞周期失调^[22,23]。

脑源性神经营养因子(brain derived neurophic factor, BDNF)是中枢神经系统中表达最广泛的神经营养因子,参与神经突起生长、定向引导、长时程增强的诱导和神经递质释放。在体内和体外实验中BDNF都显示出对AD的保护作用。研究证明miRNA-206能通过下调BDNF加重AD的发展^[24]。

VAV1是一种酶,能催化Rho GTPases蛋白上鸟苷三磷酸与鸟苷二磷酸之间的相互转换而引起活性改变,Rho GTPases蛋白的活性与AD发展有关。在原代培养的神经元上过表达miRNA-330可抑制VAV1的表达,进而阻断MAPK信号通路。MAPK通路可介导多种细胞活性,包括增殖、分化、存活、死亡和细胞转化,活化的MAPK信号通路亦可促进AD的发病。另有研究表明,miRNA-330上调可通过MAPK信号通路减少Aβ的产生,抑制氧化应激,改善线粒体功能障碍^[25,26]。

2 AD的临床研究

AD的病理改变比临床表现早十几年出现,找到生物标记物提前进行诊断或治疗是比较理想的防治措施^[27]。miRNA通过直接影响潜在的致病途径参与AD的发生发展,是可能的生物标记物,可用于AD发病早期的检测。在AD患者脑中,富含外

泌体的miRNA穿过血脑屏障,在脑脊液和血液循环中分泌^[28]。

miRNA是脑内调节基因表达的关键分子,在大脑中发现的miRNA中有70%在AD的发病中起着关键作用。通过微阵列和qPCR鉴定脑中的miRNA,分析得到6个差异表达的miRNA(miR-30e-3p、miR-365b-5p、miR-664-p、miR-1202、miR-4286、miR-4449),生物信息学分析发现这些亚群的失调影响了一系列基因(尤其是PTEN)和通路(重点是PI3K-AKT),进而影响凋亡、自噬和(或)氧化损伤等过程^[29]。另外也有研究发现死亡AD患者脑额下回的hsa-miR-2125p和hsa-miR-132-5p下调,额上回的hsa-miR-146a-5p、hsa-miR-501-3p、hsa-miR-34a-5p和hsa-miR-454-3p上调,且差异表达的miRNA与A β 的形成、Tau的失调和炎症有关^[30]。

最近研究将晚期AD患者外周血中失调的miRNA与已知在早期AD患者脑组织边缘区失调的miRNA互相参照,分析筛选了至少11个miRNA,分别是hsa-miRNA-26b、hsa-miRNA-30e、hsa-miRNA-34a、hsa-miRNA-34c、hsa-miRNA-107、hsa-miRNA-125b、hsa-miRNA-146a、hsa-miRNA-151、hsa-miRNA-200c、hsa-miRNA-210和hsa-miRNA-485,由此猜测这些miRNA在AD早期或者是出现症状前20年就已失调。综合分析发现这11种miRNA与细胞周期和细胞表面受体(Wnt/ β -连环蛋白)信号、细胞对压力的反应、细胞衰老、基因表达调节及神经生长因子和Rho GTPase信号有关^[31]。另外,有研究者对64例AD患者和132例对照者的血浆中miR-107和miR-650与ApoE遗传变异和临床特征的关系进行了分析,现血浆ApoE、miR-107和miR-650水平的变化可能是AD神经退行性变的标志^[32]。

有关脑脊液中的miRNA的研究相对较少。虽然一些脑脊液miRNA可能成为AD的诊断标志物,但是结果的可重复性有限。国外有学者研究了754例AD患者和对照受试者脑脊液中的miRNA的水平,发现AD患者脑脊液中的miR-222和miR-125b显著上调^[33]。

外泌体是细胞衍生的囊泡,体内大多数细胞均可分泌,存在于各种体液中,携带脂质、蛋白质、DNA、miRNA、mRNA、长非编码RNA和其他遗传物质。外泌体-miRNA在核酸酶的保护下广泛的存在于血液、尿液、唾液及脑脊液中。研究发现外泌体-miRNA在血液中是稳定的,且在低浓度下能被可靠地检测到^[34]。Song等^[35]通过用微阵列分析1月龄大富含前-A β 沉积的5XFAD小鼠模型和它同窝对照组尿液外泌体-miRNA的表达情况,发现48个差异表达的miRNA(18个上调,30个下调)。通过选择与AD发病机制相关的外泌体-miRNA进行AD患者尿液表达的相关性分析,发现其中6个miRNA(miR-196b-5p、miR-339-3p、miR-34a-5p、miR-376b-3p、miR-677-5p、miR-721)可能参与了AD发病相关的基因靶点和重要信号通路。

3 总结及展望

近20多年来AD修饰治疗的临床研究结果均以失败而告终,说明应该在疾病的更早期进行干预,甚至在症状出现之前就进行靶向干预。研究也发现在痴呆甚至是轻度认知功能障碍诊

断之前的10~20年脑内就已出现显著改变,如A β 沉积。因此,研究重点应转向认知功能正常但伴有AD发生高风险的正常人群,预防及延缓他们出现认知功能损害。AD早期诊断和靶向治疗应成为未来研究的方向。miRNA早已应用于丙肝、癌症和心血管疾病等疾病的临床治疗并已取得成效。研究也证实miRNA可通过多种途径和方式参与AD的发展。目前研究miRNA在AD发病中的作用主要是通过构建一种或多种miRNA改变的AD小鼠模型或用miRNA转染神经元。目前临床上没有可以阻断AD进展的有效药物,恢复AD动物或细胞模型中变化的miRNA或在疾病的早期阶段干预它们,可以有效的延迟AD的发展,这提示我们miRNA在未来AD的诊断和治疗中具有极大价值。

参考文献

- [1] Bateman R J, Aisen P S, De Strooper B, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2011, 3(1): 1.
- [2] 贾建平, 李妍. 中国痴呆的现状和未来[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 52: 81-82.
- [3] Agarwal V, Bell G W, Nam J W, et al. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs[J]. *Elife*, 2015, 4: e05005.
- [4] Bartel D P. Metazoan MicroRNAs[J]. *Cell*, 2018, 173: 20-51.
- [5] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75: 843-854.
- [6] Reinhart B J, Slack F J, Basson M, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Nature*, 2000, 403: 901-906.
- [7] Schonrock N, Matamalas M, Ittner L M, et al. MicroRNA networks surrounding APP and amyloid-beta metabolism--implications for Alzheimer's disease[J]. *Exp Neurol*, 2012, 235: 447-454.
- [8] Reddy P H, Williams J, Smith F, et al. MicroRNAs, Aging, Cellular Senescence, and Alzheimer's Disease[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 146: 127-171.
- [9] Higaki S, Muramatsu M, Matsuda A, et al. Defensive effect of microRNA-200b/c against amyloid-beta peptide-induced toxicity in Alzheimer's disease models[J]. *PLoS One*, 2018, 13: e196929.
- [10] Jiang Y, Xu B, Chen J, et al. Micro-RNA-137 Inhibits Tau Hyperphosphorylation in Alzheimer's Disease and Targets the CACNA1C Gene in Transgenic Mice and Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5635-5644.
- [11] Wang X, Liu D, Huang H Z, et al. A Novel MicroRNA-124/PTPN1 Signal Pathway Mediates Synaptic and Memory Deficits in Alzheimer's Disease[J]. *Biol Psychiatry*. 2018, 83: 395-405.
- [12] Li F, Wei G, Bai Y, et al. MicroRNA-574 is involved in cognitive impairment in 5-month-old APP/PS1 mice through regulation of neuritin[J]. *Brain Res*, 2015, 1627: 177-188.
- [13] Xu Y, Chen P, Wang X, et al. miR-34a deficiency in APP/PS1 mice promotes cognitive function by increasing synaptic plasticity via AMPA and NMDA receptors[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 670: 94-104.
- [14] Kao Y C, Wang I F, Tsai K J. miRNA-34c Overexpression Causes Dendritic Loss and Memory Decline[J]. *Int J Mol Sci*. 2018, 19: 2323.
- [15] Zhang Y, Li Q, Liu C, et al. MiR-214-3p attenuates cognition defects via the inhibition of autophagy in SAMP8 mouse model of sporadic Alzheimer's disease[J]. *Neurotoxicology*, 2016, 56: 139-149.
- [16] Shi R, Zhang S, Cheng G, et al. Ginsenoside Rg1 and Acori Graminei Rhizoma Attenuates Neuron Cell Apoptosis by Promoting the Expression of miR-873-5p in Alzheimer's Disease[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43: 1529-1538.
- [17] Zhang L, Dong H, Si Y, et al. miR-125b promotes tau phosphorylation by targeting the neural cell adhesion molecule in neuropathological

progression[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 73: 41-49.

[18] Smith P Y, Hernandez-Rapp J, Jolivet F, et al. miR-132/212 deficiency impairs tau metabolism and promotes pathological aggregation in vivo[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24: 6721-6735.

[19] Hernandez-Rapp J, Rainone S, Goupil C, et al. microRNA-132/212 deficiency enhances Abeta production and senile plaque deposition in Alzheimer's disease triple transgenic mice[J]. *Sci Rep*. 2016, 6: 30953.

[20] Chatterjee N, Sanphui P, Kemeny S, et al. Role and regulation of Cdc25A phosphatase in neuron death induced by NGF deprivation or β -amyloid[J]. *Cell Death Discovery*, 2016, 2: 16083.

[21] Liu W, Zhao J, Lu G. miR-106b inhibits tau phosphorylation at Tyr18 by targeting Fyn in a model of Alzheimer's disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016, 478: 852-857.

[22] Wang X, Xu Y, Zhu H, et al. Downregulated microRNA-222 is correlated with increased p27Kip(1) expression in a double transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Med Rep*. 2015, 12: 7687-7692.

[23] Delobel P, Lavenir I, Ghatti B, et al. Cell-cycle markers in a transgenic mouse model of human tauopathy: increased levels of cyclin-dependent kinase inhibitors p21Cip1 and p27Kip1[J]. *Am J Pathol*. 2006, 168: 878-887.

[24] Tian N, Cao Z, Zhang Y. MiR-206 decreases brain-derived neurotrophic factor levels in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30: 191-197.

[25] Rodriguez-Fdez S, Bustelo X R. The Vav GEF Family: An Evolutionary and Functional Perspective[J]. *Cells*, 2019, 8: 465.

[26] Choi I, Woo J H, Jou I, et al. PINK1 Deficiency Decreases Expression Levels of mir-326, mir-330, and mir-3099 during Brain Development and

Neural Stem Cell Differentiation[J]. *Exp Neurobiol*, 2016, 25: 14-23.

[27] Lane C A, Hardy J, Schott J M. Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25: 59-70.

[28] Machida T, Tomofuji T, Ekuni D, et al. MicroRNAs in Salivary Exosome as Potential Biomarkers of Aging[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 21294-21309.

[29] Henriques A D, Machado-Silva W, Leite R, et al. Genome-wide profiling and predicted significance of post-mortem brain microRNA in Alzheimer's disease[J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 191: 111352.

[30] Li Q S, Cai D. Integrated miRNA-Seq and mRNA-Seq Study to Identify miRNAs Associated With Alzheimer's Disease Using Post-mortem Brain Tissue Samples[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 620899.

[31] Swarbrick S, Wragg N, Ghosh S, et al. Systematic Review of miRNA as Biomarkers in Alzheimer's Disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 6156-6167.

[32] Prendecki M, Florczak-Wyspianska J, Kowalska M, et al. APOE genetic variants and apoE, miR-107 and miR-650 levels in Alzheimer's disease[J]. *Folia Neuropathol*, 2019, 57: 106-116.

[33] Dangla-Valls A, Molinuevo J L, Altirriba J, et al. CSF microRNA Profiling in Alzheimer's Disease: a Screening and Validation Study[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 6647-6654.

[34] Graner M W. Roles of Extracellular Vesicles in High-Grade Gliomas: Tiny Particles with Outsized Influence[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2019, 20: 331-357.

[35] Song Z, Qu Y, Xu Y, et al. Microarray microRNA profiling of urinary exosomes in a 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Animal Model Exp Med*, 2021, 4: 233-242.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第78页)

functional electrical stimulation after stroke for the improvement of activities of daily living and motor function: a systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2017, 6: 40.

[2] Stewart JC, Cramer SC. Genetic Variation and Neuroplasticity: Role in Rehabilitation After Stroke[J]. *J Neurol Phys Ther*, 2017, 41: S17-S23.

[3] Walker- Batson D, Mehta J, Smith P, et al. Amphetamine and other pharmacological agents in human and animal studies of recovery from stroke[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 225-230.

[4] Chun-yong Li, Xue-zhu Song, Lin-xin Han, et al. The effects of venlafaxine on cortical motor area activity in healthy subjects: a pilot study [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2014, 34: 93-98.

[5] 黎春镛, 李映凯, 罗高权, 等. 利用静息态功能磁共振研究文拉法辛对健康成人的运动皮质的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35: 772-777.

[6] 黎春镛, 罗高权, 刘榴, 等. 多奈哌齐对急性缺血性脑卒中运动性失语患者的言语功能的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 78-80, 107.

[7] Qian Xu, Jing-Wen Yang, Yan Cao, et al. Acupuncture improves locomotor function by enhancing GABA receptor expression in transient focal cerebral ischemia rats[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 588: 88-94.

[8] Sánchez-Mila Z, Salom-Moreno J, Fernández-De-Las-Peñas C. Effects of dry needling on post-stroke spasticity, motor function and stability limits: a randomised clinical trial[J]. *Acupunct Med*, 2018, 36: 358-366.

[9] Kim PE, Singh M. Functional magnetic resonance imaging for brain mapping in neurosurgery[J]. *Neurosurg Focus*, 2003, 15: E1.

[10] 中华神经学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J].

中华神经科杂志, 1996, 29: 379-380.

[11] Chien-Yu Huang, Gong-Hong Lin, Yi-Jing Huang, et al. Improving the utility of the Brunnstrom recovery stages in patients with stroke: Validation and quantification[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e4508.

[12] Vanacker P, Heldner MR, Amiguet M, et al. Prediction of Large Vessel Occlusions in Acute Stroke: National Institute of Health Stroke Scale Is Hard to Beat[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44: e336-343.

[13] Amano, Umeji, Takebayashi, et al. Clinimetric properties of the shortened Fugl-Meyer Assessment for the assessment of arm motor function in hemiparetic patients after stroke[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2020, 27: 290-295.

[14] Chunyong Li, Fuda Liu, Haiyan Peng, et al. The positive effect of venlafaxine on central motor conduction[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 167: 65-69.

[15] Wang H, Gaur U, Xiao J, et al. Targeting phosphodiesterase 4 as a potential therapeutic strategy for enhancing neuroplasticity following ischemic stroke[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14: 1745-1754.

[16] Yefei Sun, Xiaoyu Sun, Huiling Qu, et al. Neuroplasticity and behavioral effects of fluoxetine after experimental stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35: 457-468.

[17] Lina M Chavez, Shiang-Suo Huang, Iona MacDonald, et al. Mechanisms of Acupuncture Therapy in Ischemic Stroke Rehabilitation: A Literature Review of Basic Studies[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 2270.

[18] Lin Lu, Xiao-guang Zhang, Linda L D Zhong, et al. Acupuncture for neurogenesis in experimental ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19521.

(本文编辑:唐颖馨)