·临床研究·

柔性足压反馈训练系统对卒中患者脑区功能重塑的纵向研究

叶 强[1],刘 莉[2],钱竞光[3],顾小东[4],高 润[2*]

[1]南京体育学院体育教育与人文学院,江苏 南京 210014;[2]南京医科大学附属脑科医院康复医学科,江苏 南京 210029;[3]南京体育学院运动健康学院,江苏 南京 210014;[4]南京禾轩生物技术有限公司,江苏 南京 210032

[摘 要] **目的**:利用功能磁共振成像分析柔性足压反馈训练系统应用于缺血性脑卒中早期患者的临床康复干预效果,总结其脑功能重塑特征及机制。**方法**:12例脑卒中患者,随机分2组进行30 d步行训练,研究组为结合柔性足压反馈训练系统训练,对照组为常规训练。对脑区激活的结果进行偏侧化指数(laterality index,LI)分析,并与运动功能评定进行相关性分析。**结果**:研究组下肢运动功能发生了显著改变,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.001$)。同时柔性足压反馈训练系统训练与下肢运动功能恢复之间有极显著的相关,其中卒中患者在偏瘫侧运动时,其LI值与使用足底压力反馈式电刺激治疗相关(r=0.884,$P < 0.001$),而健侧运动时,LI值与柔性足压反馈训练系统训练也密切相关(r=0.892,P<0.001),特别是使用柔性足压反馈训练系统训练后,卒中患者两侧半球感兴趣区的LI值之间有显著关联(r=0.974,$P < 0.001$)。**结论**:卒中患者佩戴由足底压力反馈式电刺激仪构成的柔性足压反馈训练系统,可以显著提高下肢的运动功能,从根本上加速卒中患者的康复进程。

[关键词] 脑卒中;功能性磁共振成像;偏侧化指数;柔性足压反馈训练系统

[中图分类号] R743.3 [文献标志码] A [文章编号] 1007-4368(2020)04-563-07

doi:10.7655/NYDXBNS20200418

Longitudinal study of flexible plantar pressure feedback training system on brain function remodeling of stroke patients

YE Qiang[1], LIU Li[2], QIAN Jingguang[3], GU Xiaodong[4], GAO Run[2*]

[1]College of Physical Education and Sport Humanity, Nanjing Sport Institute, Nanjing 210014; [2]Department of Rehabilitation Medicine, Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029; [3]College of Sport and Health Science, Nanjing Sport Institute, Nanjing 210014; [4]Nanjing He Xuan Biotechnology Co. Ltd., Nanjing 210032, China

[**Abstract**] **Objective**: This paper is aimed to analyze the effect of flexible plantar pressure feedback training system on rehabilitation intervention of patients with early ischemic stroke by functional magnetic resonance imaging (fMRI), and to summarize the characteristics and mechanism of brain function remodeling. **Methods**: Twelve stroke patients were randomly divided into two groups with 30 days walking training, the experimental group for the combination of flexible plantar pressure feedback system training, the control group for traditional training. Lateralization index (LI) was used to analyze the results of brain activation, and the correlation was analyzed with motor function assessment. **Results**: The locomotion function of the experimental group changed significantly compared with that of the control group ($P < 0.001$). Meanwhile, there was a significant correlation between the training of flexible plantar pressure feedback training system and the recovery of locomotion function. In hemiplegic side movement, the LI value of hemiplegic side was significantly correlated with the training of flexible plantar pressure feedback system (r=0.884, $P < 0.001$). The similar results happened in contralateral movement. The LI value of contralateral side was also significantly correlated with the training of flexible plantar pressure feedback system (r=0.892, $P < 0.001$). Especially after flexible plantar pressure feedback system training, there was a significant correlation between the LI values of ROI in both hemispheres of stroke patients' brain (r=0.974, $P < 0.001$). **Conclusion**: The flexible plantar pressure feedback training system can significantly improve the motor function of lower limbs and

[基金项目] 国家自然科学基金(31270998);江苏省教育厅自然科学重大A类项目(17KJA330001);南京市医学科技发展重大项目(ZKX17029)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:gaorun0427@163.com

fundamentally accelerate the rehabilitation process of stroke patients.

[**Key word**] stroke; functional magnetic resonance imaging; lateralization index; flexible plantar pressure feedback training system

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(04): 563-569]

临床康复治疗中，功能性电刺激治疗已成为常规的治疗手段，其在偏瘫等步行障碍康复治疗中的应用也越来越普及[1-2]。目前偏瘫康复所使用的电刺激仪大多在非运动环境下工作，为了帮助患者恢复正常步行能力，需要实现与其步行同步的肌肉主动收缩，准确的步态时相识别，并由反馈诱导肌肉兴奋成为功能电刺激治疗突破的关键点[3]。使用柔性力敏传感技术可实现步态中足底压力点的接触力测量，实现准确的步态时相识别[4]，帮助电刺激辅助被动的肌肉收缩，并与大脑神经控制主动的肌肉收缩实现同步，有助于实现偏瘫患者的完全康复。

脑卒中后部分大脑皮层会发生组织重塑，相应受损的功能可以获得代偿[5]。为获取坏死脑组织恢复情况的定性、定量和动态信息，多数研究使用功能磁共振成像（functional magnetic resonance imaging，fMRI）进行观察[6]。然而既往研究多局限于脑部激活区域的描述，而大脑执行功能总是依赖于多个脑区之间的广泛交互，其改善效果缺乏进一步的说明。随着大脑功能不对称现象研究的深入[7]，偏侧化指数（laterality index，LI）可为卒中后脑功能恢复纵向比较提供量化评价，该指标也成为评价脑卒中患者运动能力恢复最为重要的客观性指标之一，也因而成为fMRI相关研究的常见方法。本研究利用LI在组块任务刺激模式下脑功能区激活的定量评价及定位分析，探讨足底压力反馈式电刺激应用于缺血性脑卒中早期患者的临床康复及干预效果，并论述其脑功能重塑特征及机制，为指导临床康复及判断康复预后提供实证。

1 对象和方法

1.1 对象

脑梗死患者12例，其中男8例，女4例，年龄（57.5±8.4）岁。经CT和MRI检查证实脑梗死（病程2~12周内），首次发生的单侧皮质或皮质下损害，其中内囊后肢损伤8例，放射冠皮质脊髓束损伤4例。所有入组患者均为左侧偏瘫、右侧脑梗死患者，且能辅助（或减重）下行走10 m。无严重认知功能障碍，简易智能精神状态检查量表（MMSE）评分≥21分；可配合做功能性磁共振检查；均自愿参加实验，并签署知情同意书。所有实验均经南京医科大学附属脑科医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 分组训练

根据随机化分组原则，通过简单随机法的随机数字表法将患者分为研究组和对照组，每组各6例。研究组在行走练习中佩戴由足底压力反馈式电刺激仪构成的柔性足压反馈训练系统，进行2次/d、每次行走距离约210 m、时间15 min的训练。训练中，足跟离地开始刺激，电刺激上升到最大刺激阈值的时间大约0.2 s，然后保持，到足跟着地开始慢慢减小刺激，到足放平完全停止，下降时间0.2 s左右。足跟的离地与着地通过足底压力传感器探测，根据足底压力反馈结果，对不同肌群在步行过程中的用力时序进行电刺激，电刺激强度控制在45~75 mA，并使电刺激程序与行走速度同步（图1），行走过程中，根据患者躯干控制及身体重心调整能力等，调整足压反馈训练过程中电刺激的上升时间与下降时间，使步速维持在0.8~2.0 m/s之间；对照组以物理治疗为主进行常规康复治疗，行走练习仅在搀扶下或使用单拐进行，行走距离、时间和速度同电刺激训练组患者。2组患者训练周期均为30 d。

1.2.2 fMRI检查

1.2.2.1 图像采集

使用SIEMENS 3.0 Tesla超导磁共振仪进行图像采集，采用标准正交头线圈。刺激参数：TR/TE=500 ms/11 ms，FOV=256 mm×256 mm，反转角=90°，矩阵=64×64，层厚=8 mm，层数=11层，共采集91个体素。

1.2.2.2 组块任务设计

任务共3组，为静息期与功能检测期交替进行。功能检测期又分为健侧背伸、偏瘫侧背伸2种检测。听觉刺激由Cool Edit PRO软件设计出刺激序列，通过听觉通道刺激器将刺激呈现给受试者。测试开始前静息30 s，每次检测健侧足背伸30 s、静息30 s，患侧足背伸30 s、静息30 s，重复2次，共计270 s、135个TR。

1.2.2.3 数据预处理

在MATLAB R2012b软件环境下，使用SPM8软

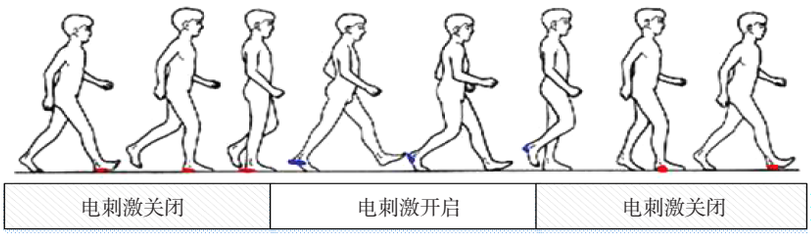


图1　电刺激程序与步态关系模式图

Figure 1　Relations between function electrical stimulation and gait patterns

件对所采集的两组踝关节运动功能的原始数据处理。空间预处理包括间隔扫描层间的时间校正、基于刚性配准的头动校正，个体图像重采样(体积单元=3 mm×3 mm×3 mm)，归一化到蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute，MNI)创建的Talairach坐标系统，以全高半宽(FWHM)=8 mm的高斯核进行各向同性平滑，采用标准血流代谢函数构建回归模型。

1.2.2.4　*后处理*

采用Xjview在MNI坐标系下进行空间标准化处理，确定感兴趣区(region of interest，ROI)，并精确计算ROI脑功能区的激活体积，将激活簇统计阈值概率设定为$P < 0.05$，激活范围设定为连续激活达到10个以上体素区域为有意义激活区。ROI选定为双侧大脑的初级感觉运动区(sensorimotor cortex，SMC)(包括中央前回后部、中央后回和旁中央小叶后部等)、辅助运动区(supplementary motor area，SMA)、运动前区(premotor cortex，PMC)、顶上小叶(superior parietal lobule，SPL)、楔前叶(praecuneus，PCUN)等脑区，分别计算出单侧踝关节背伸运动时对侧脑半球(contralateral，C)及同侧脑半球(ipsilateral，I)ROI的激活体积。根据公式：$LI=(V_C-V_I)/(V_C+V_I)$计算LI，其中V_C代表对侧半球ROI被激活的体素值；V_I代表同侧半球ROI被激活的体素值。

1.2.3　*运动功能评定*

采用Fugl-Meyer评估量表(FMA)评定患者下肢运动功能，健侧FMA评分满分为34分。

1.3　*统计学方法*

应用SPSS 20.0软件进行统计分析，数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用独立样本t检验，大脑激活LI指数与运动功能评定结果关联性使用Pearson相关分析，检验水准α=0.05。

2　结　果

2.1　*两组治疗前后脑激活区比较*

治疗前，当偏瘫侧肢体行组块任务时，fMRI数据分析显示，脑激活区存在双侧半球的广泛激活，激活部位包含双侧初级感觉运动区、舌回、直回、枕中回、扣带回等大脑功能区域(图2)，两组无显著性差异。治疗后，当偏瘫侧肢体行组块任务时，研究组患者脑激活区部位呈现集中化趋势，主要集中在双侧半球上部中央后回(躯体感觉区)、中央前回、小脑区、楔前叶、同侧辅助运动区，尤其是治疗后新增激活区域集中于双侧小脑区幕下(图3A)。而对照组患者脑激活区部位仍以双侧半球的广泛激活呈现，统计结果无显著性改变(图3B)。

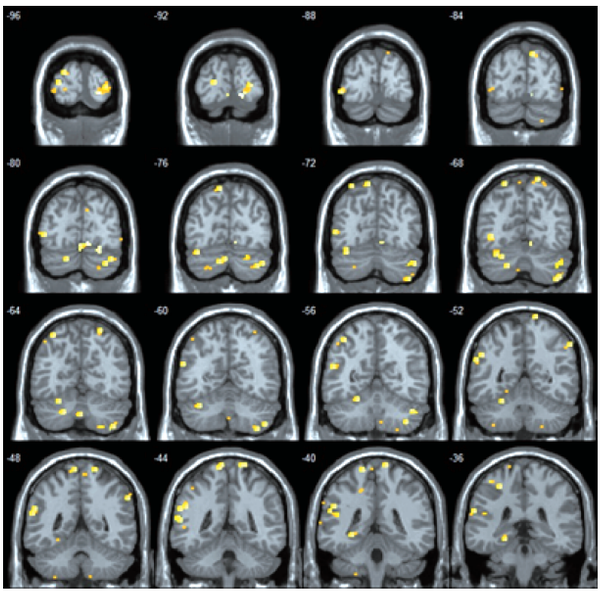
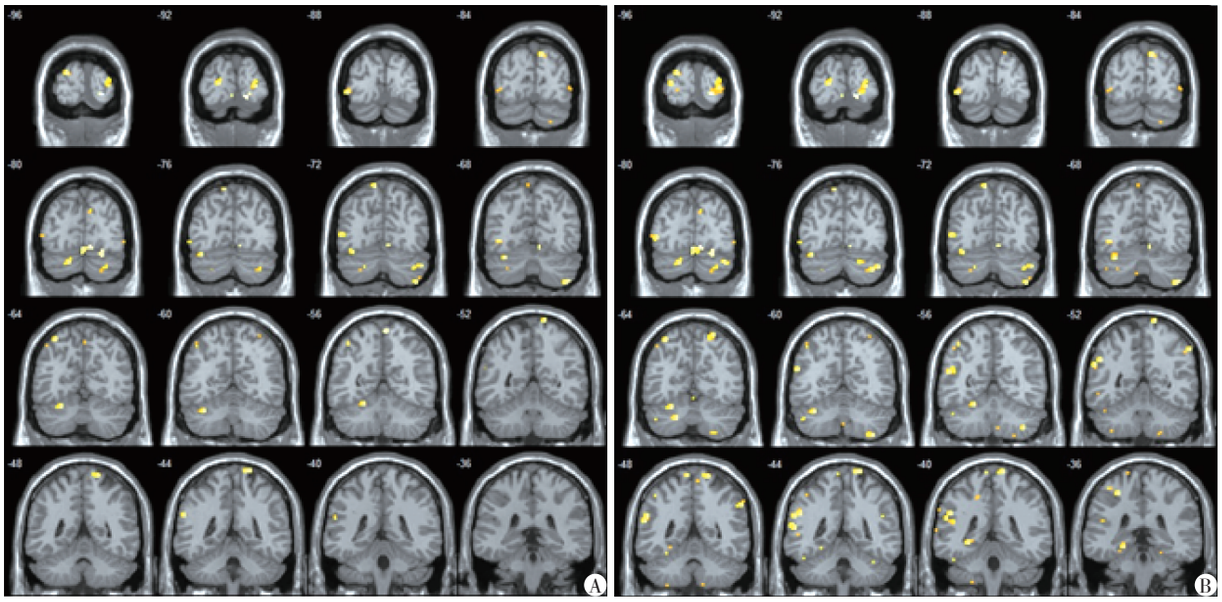


图2　患者治疗前偏瘫侧在组块任务时脑激活区域

Figure 2　Brain activation regions of patients during hemiplegic side perform block task before treatment

治疗前，当健侧肢体行组块任务时，fMRI数据分析显示，激活区主要集中于双侧上部中央后回，包括双侧初级感觉运动区、双侧额上回、角回、直回、丘脑、楔前叶等(图4)，两组无显著性差异。治疗后，当健侧肢体行组块任务时，研究组激活部位变化不显著(图5A)，而对照组偏瘫侧激活区域除有双侧中央后回、双侧辅助运动区外，其余均以对侧



A：研究组；B：对照组。

图3　患者治疗后偏瘫肢体组块任务时脑激活区域

Figure 3　Brain activation regions of patients during hemiplegic side perform block task after treatment

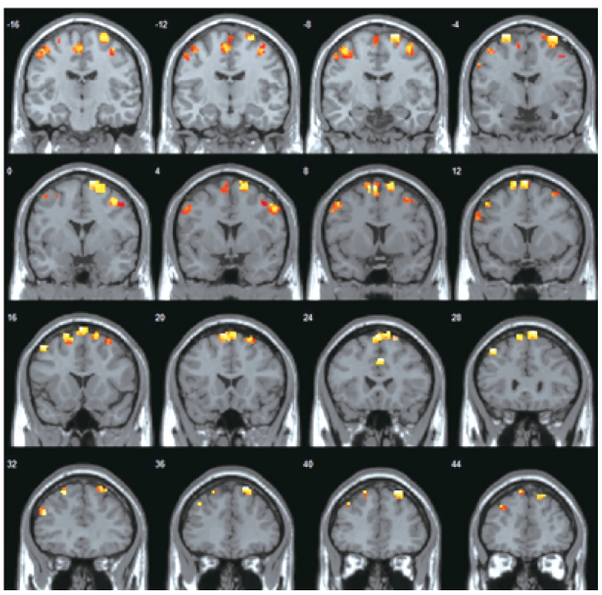


图4　患者治疗前健侧肢体组块任务时脑激活区域

Figure 4　Brain activation regions of patients during health side perform block task before treatment

脑区为主(图5B)。

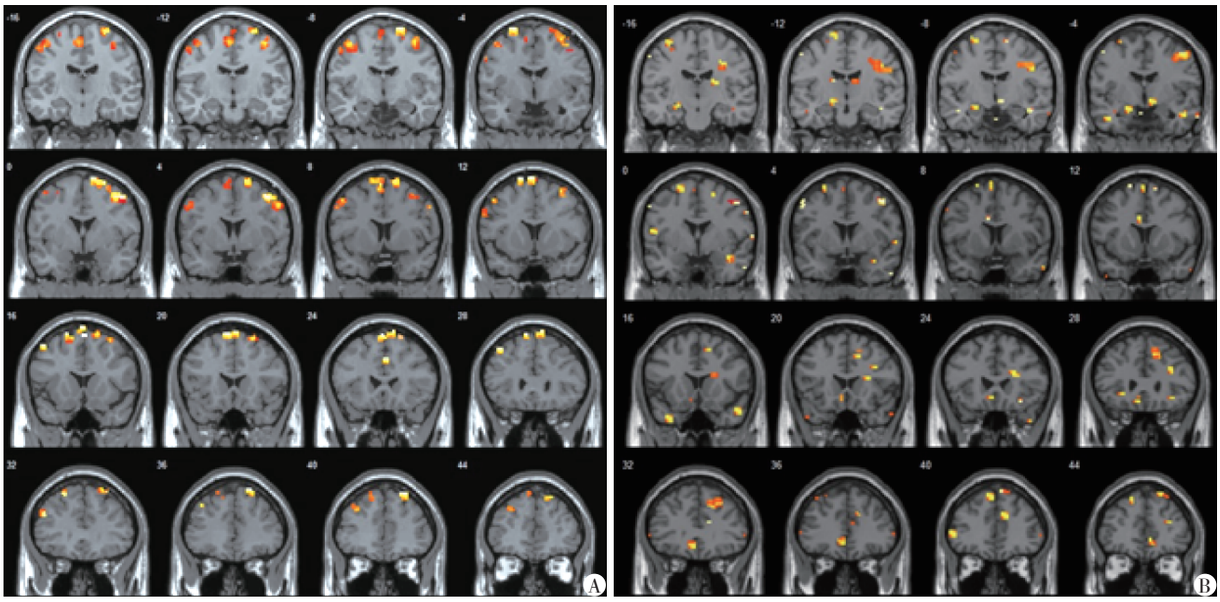
两组治疗后，脑激活区域比较结果表明：①偏瘫侧行组块运动时，激活部位对照组较研究组仍然泛化，双侧躯体感觉区、小脑区、辅助运动区仍以同侧激活为主；②健侧行组块运动时，激活脑区明显多于研究组，仍以双侧大脑的广泛激活为主，激活区域包括角回、额中回、直回、基底节、丘脑等，其中躯体感觉区和楔前叶的激活以对侧脑区为主(表1)。

2.2　偏侧化结果分析

两组治疗前后LI与FMA评分之间存在显著相关性，说明使用柔性足压反馈训练系统训练后，不仅改变了足踝的运动功能，也提高了中枢神经系统的控制能力。Pearson相关性分析结果表明，偏瘫侧进行组块运动时，LI值与FMA评分之间呈正相关(r=0.884，P < 0.001)，健侧运动时，其LI值与治疗前后FMA评分间也呈正相关(r=0.892，P < 0.001)，特别是训练后，卒中患者两侧半球ROI的LI值之间呈明显正相关(r=0.974，P < 0.001)，也因此说明，下肢运动功能与LI值呈显著相关。

两组患者治疗前后LI差值比较，可以反映脑重塑与治疗训练方法上的差异。治疗前，两组脑功能ROI区LI及下肢FMA评分均无显著性差异(P > 0.05)，分别经柔性足压反馈训练系统训练和常规康复训练后，两组脑功能ROI区LI及下肢FMA评分的差异均有统计学意义。如表2所示，经独立样本t检验，两组患者偏瘫侧LI差值的差异有统计学意义(t=14.092，P < 0.001)；同时，两组患者健侧LI差值的差异也有统计学意义(t=23.352，P < 0.001)。

两组患者治疗前后FMA评分差值比较，可以反映运动功能与治疗训练方法上的差异。如表3所示，经独立样本t检验，两组患者下肢FMA评分差值之间的差异有统计学意义(t=10.575，P < 0.001)，柔性足压反馈训练系统训练能明显提高下肢运动能力。



A：研究组；B：对照组。

图5　患者治疗后偏瘫肢体组块任务时脑激活区域

Figure 5　Brain activation regions of patients during health side perform block task after treatment

3　讨　论

踝关节运动作为人体中本体感觉最为敏感的关节，踝关节背屈运动对脑卒中患者的步行功能恢复至关重要，其康复程度直接影响着患者今后的步行能力。龙建军等[8]通过对脑卒中偏瘫患者膝关节运动控制训练对步态的影响的研究认为，专门针对0~15°膝关节控制性运动的针对性训练，可以明显提高偏瘫患者的本体感觉和步行能力。伦亿禧等[9]应用触发式功能性电刺激能有效改善踝关节主动背伸功能，但是对降低小腿三头肌张力疗效无明显意义。卢战等[10]通过触发式功能性电刺激训练结合肌内效贴对脑卒中偏瘫足下垂患者步行能力的影响研究认为，触发式功能性电刺激可即刻改善脑卒中患者的足下垂步态，而肌内效贴是一种持续的感觉输入，相当于持续增强其本体反馈及改善其运动模式。本研究所使用的压力反馈式电刺激是基于动态电刺激的概念，将功能性电刺激与柔性力敏传感结合，特点电刺激输出受到足底压力反馈调控，只有当放置于足跟底部的柔性力敏传感器压力达到一定阈值后，才逐渐启动关闭程序，逐渐减少对胫前肌和趾长伸肌等肌群的电刺激强度，因此在提高偏瘫肢体整体控制能力，增强足廓清、提高偏瘫侧关节本体感觉能力、抑制肌痉挛和模拟正常运动模式等方面具有非同寻常效果，经对住院早期卒中患者30 d治疗后，反馈电刺激组下肢运动功能发生了显著性改变，与常规康复治疗组相比，有极显著性差异（$P < 0.001$），临床效果与龙建军等控制性运动的针对性训练疗效相仿，但更易于推广应用。

既往研究多局限于脑部激活区域的描述，而人脑是由数以千亿计的神经元通过突触形成了错综复杂的连接性结构网络，而大脑执行功能无论简单与否总是依赖于多个脑区之间的广泛交互，当脑卒中引起脑区和联接损伤时会导致运动功能紊乱。本研究通过fMRI任务态扫描证实，随着康复治疗前后FMA评分的改变，脑功能激活区和LI值也随之发生变化，说明运动功能改变直接引起脑功能区结构的重塑。而且Pearson相关分析结果说明，脑功能重塑与卒中后不同治疗方法或训练水平的优劣程度显著相关，本研究中，研究组使用柔性足压反馈训练系统后，不仅与常规步态训练的FMA评分有显著性差异，并且其脑功能激活区范围也发生了特征性改变，如偏瘫侧进行组块任务时，除双侧SMC区及对侧SMA、PMC区的显著激活外，双侧PCUN、SPL区也有明显的激活，而常规步行训练组患者脑区激活不显著，这一结果提示，柔性足压反馈训练系统的使用，提高了患者体感联合皮层和空间感知觉皮层功能的整合能力。

已有研究表明，健康人的自主运动主要靠对侧半球支配，所以足踝运动时应以对侧大脑半球激活为主，即反映单侧踝关节背伸运动时，主要取决于

表1 治疗后两组患者踝关节背伸任务组块脑区激活结果

Table 1 Comparison on brain activation regions during perform block task between two groups patients before and after training

组别	脑区	部位	T值	MNI坐标		
				x	*y*	*z*
研究组偏瘫侧运动	中央前回	L	3.49	−39	−18	66
		R	3.92	54	9	36
	中央后回	L	3.46	−18	−27	69
		R	4.30	63	−15	21
	小脑	L(Ⅰ)	5.01	−15	−18	−27
		R(Ⅰ)	5.22	12	−81	−24
	辅助运功区	L	5.02	−27	60	21
	楔前叶	L	4.06	−12	−72	57
		R	3.43	6	−72	60
研究组健侧运动	中央后回	L	3.47	15	−63	63
		R	2.97	30	−45	69
	中央前回	L	2.00	−27	−18	51
		R	2.47	36	−15	63
	辅助运动区	L	2.56	−3	25	30
		R	2.44	6	−28	57
	楔前叶	L	3.96	−12	−69	48
		R	2.12	6	−15	45
对照组偏瘫侧运动	上部中央后回	L	3.29	36	−48	57
		R	2.85	27	−66	66
	小脑	L(Ⅵ)	5.36	−33	−60	−24
		R(Ⅱ)	3.88	42	−72	−48
	辅助运功区	L	3.91	−12	63	21
		R	2.16	27	9	63
对照组健侧运动	中央前回	L	2.72	−39	0	48
		R	1.75	59.4	3	33
	中央后回	L	2.80	−33	−39	66
		R	2.09	60	0	33
	楔前叶	L	3.30	−12	−69	48
		R	3.12	3	−57	45

L:左侧;R:右侧;L(Ⅰ):左侧小脑角1区;R(Ⅰ):右侧小脑角1区;L(Ⅵ):左侧小脑6区;R(Ⅱ):右侧小脑2区。

对侧脑半球的激活,理论上LI值应在−1~1之间,即当LI值为1时,表示仅对侧半球激活,当LI值为−1时,表示仅同侧半球激活。正常运动状态下,肢体运动时,大脑对侧半球的激活体素应该大于同侧半球的激活体素,且LI值应该为正值。现有研究表明,健康受试者LI值多在0~1,而缺血性卒中患者LI值分布广泛,变异极大[12]。有研究认为,当−0.2≤LI≤0.2时,为双侧化优势,而当LI>0.2时左侧优势,当LI<−0.2时为右侧优势[13]。本研究中,治疗后两组卒中患者LI值均表现为对侧优势,但健侧更大于

表2 两组患者治疗前后LI差值比较

Table 2 Comparison on LI differences between two group patients before and after training

组别	运动侧	治疗前	治疗后	治疗前后差值
研究组	偏瘫侧	0.15 ± 0.04	0.44 ± 0.05	0.29 ± 0.06*
	健侧	0.27 ± 0.01	0.61 ± 0.02	0.34 ± 0.02*
对照组	偏瘫侧	0.15 ± 0.03	0.06 ± 0.01	0.09 ± 0.03
	健侧	0.28 ± 0.02	0.09 ± 0.05	0.19 ± 0.05

与对照组比较,*$P < 0.001$。

表3 两组患者治疗前后下肢Fugl-Meyer功能评分之间差值比较

Table 3 Comparison on Fugl-Meyer score before and after training between two group patients (分)

组别	治疗前	治疗后	治疗前后差值
研究组	18.50 ± 1.87	33.33 ± 1.03	14.83 ± 2.14*
对照组	20.17 ± 1.72	28.67 ± 1.75	8.50 ± 1.87

与对照组比较,*$P < 0.001$。

偏瘫侧,表明卒中后运动功能发生了重构,运动功能区向左脑偏移,与Cramer等[11]研究结果相似。尽管本研究中未出现同侧激活体素大于对侧现象,但结果也表明卒中早期存在同侧脑运动功能区支配为主的特征。经过30 d柔性足压反馈训练系统训练,与常规步行训练组相比,治疗前后LI差值存在显著差异($P < 0.001$),说明这一训练手段不仅提高了踝关节的控制能力,同时对增强踝关节的本体感觉和步行过程中的协调和平衡能力都有重要意义。

本研究通过对12例患者的纵向研究表明,卒中后与脑运动功能区相关的皮层及其神经网络会发生重构,特别是当卒中患者佩戴由足底压力反馈式电刺激仪构成的柔性足压反馈训练系统时,可以显著提高下肢的运动功能,从根本上加速卒中患者的康复进程。

[参考文献]

[1] 王 彤,许光旭,陈 旗,等. 肌电触发功能性电刺激对偏瘫患者步态的观察[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),1998,28(3):46-48

[2] 喻欣楠,钱竞光. 功能性电刺激在偏瘫患者下肢康复医疗中的作用[J]. 南京体育学院学报(自然科学版),2009,8(2):26-29

[3] MELO P L,SILVA M T,MARTINS J M,et al. Technical developments of functional electrical stimulation to correct drop foot: sensing, actuation and control strategies [J]. Clin Biomech,2015,30(2):101-113

[4] ARROFIQI F, ARIFIN A, INDRAJAYA B. Design of wearable system for closed-loop control of gait restoration

system by functional electrical stimulation[C]. 2015 International Seminar on Intelligent Technology and Its Applications(ISITIA),IEEE,2015:131-136

[5] GARRAGHTY P E,LACHICA E A,KAAS J H. Injury-induced reorganization of somatosensory cortex is accompanied by reductions in GABA staining[J]. Somatosens Mot Res,1991,8(4):347-354

[6] 高 润,葛剑青,管青山. 急性脑梗死患者足踝关节功能康复的fMRI研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2011,31(12):1797-1801

[7] STRAUSS E,KOSAKA B,WADA J. The neurobiological basis of lateralized cerebral function. A review[J]. Hum Neurobiol,1983,2(3):115-127

[8] 龙建军,陈文生,刘铨权,等. 脑卒中偏瘫患者膝关节运动控制训练对步态的影响[J]. 深圳中西医结合杂志,2018,28(5):1-3

[9] 伦亿禧,王 强,张永祥. 功能性电刺激与踝足矫形器改善脑卒中偏瘫患者步行功能的疗效对比[J]. 中华物理医学与康复杂志,2014,36(5):357-360

[10] 卢 战,唐 艳,胡凤丹. 触发式功能性电刺激训练结合肌内效贴对脑卒中偏瘫足下垂患者步行能力的影响[J]. 中国康复医学杂志,2018,33(9):1102-1104

[11] CRAMER S C,NELLES G,BENSON R R,et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke[J]. Stroke,1997,28(12):2518-2527

[12] 陈自谦,倪 萍,肖 慧,等. 脑缺血性卒中患者运动功能康复的功能性磁共振成像研究[J]. 中华物理医学与康复杂志,2006(12):838-843

[13] ADCOCK J E,WISE R G,OXBURY J M,et al. Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy[J]. Neuroimage,2003,18(2):423-438

[收稿日期] 2019-05-14

(上接第514页)

roinflammation via regulating NF-κB signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglia cells[J]. J Pharmacol Sci,2018,137(2):195-201

[7] ADAMS D J,DAI M J,PELLEGRINO G,et al. Synthesis,cellular evaluation,and mechanism of action of piperlongumine analogs[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2012,109(38):15115-15120

[8] LIU J,LIU W,LU Y,et al. Piperlongumine restores the balance of autophagy and apoptosis by increasing BCL2 phosphorylation in rotenone-induced Parkinson disease models[J]. Autophagy,2018,14(5):845-861

[9] FAROOQI A A,ATTAR R,YAYLIM I,et al. Piperlongumine as anticancer agent:The story so far about killing many birds with one stone[J]. Cell Mol Biol(Noisy-le-grand),2018,64(11):102-107

[10] LIU A C,JOAG V R,GOTLIEB A I. The emerging role of valve interstitial cell phenotypes in regulating heart valve pathobiology[J]. Am J Pathol,2007,171(5):1407-1418

[11] TOITA R,OTANI K,KAWANO T,et al. Protein kinase A(PKA) inhibition reduces human aortic smooth muscle cell calcification stimulated by inflammatory response and inorganic phosphate[J]. Life Sci,2018,209:466-471

[12] GAO L,JI Y,LU Y,et al. Low-level overexpression of p53 promotes warfarin-induced calcification of porcine aortic valve interstitial cells by activating Slug gene transcription[J]. J Biol Chem,2018,293(10):3780-3792

[13] PISKA K,GUNIA-KRZYŻAK A,KOCZURKIEWICZ P,et al. Piperlongumine(piplartine)as a lead compound for anticancer agents - synthesis and properties of analogues:A mini-review[J]. Eur J Med Chem,2018,156:13-20

[14] 罗 明,郑 蕤,孙浩亮,等. 左室后壁厚度用于评估主动脉瓣狭窄患者瓣膜钙化情况的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(6):894-898

[15] BRE L P,MCCARTHY R,WANG W. Prevention of bioprosthetic heart valve calcification:strategies and outcomes[J]. Curr Med Chem,2014,21(22):2553-2564

[16] YIP C Y,CHEN J H,ZHAO R,et al. Calcification by valve interstitial cells is regulated by the stiffness of the extracellular matrix[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2009,29(6):936-942

[17] PAWADE T A,NEWBY D E,DWECK M R. Calcification in aortic stenosis:the skeleton key[J]. J Am Coll Cardiol,2015,66(5):561-577

[18] PROUDFOOT D,SKEPPER J N,HEGYI L,et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro:evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies[J]. Circ Res,2000,87(11):1055-1062

[19] PRASAD S,TYAGI A K. Historical spice as a future drug:therapeutic potential of piperlongumine[J]. Curr Pharm Des,2016,22(27):4151-4159

[20] WANG S S,HU S W,WANG J,et al. Conditioned medium from bone marrow-derived mesenchymal stem cells inhibits vascular calcification through blockade of the BMP2-Smad1/5/8 signaling pathway[J]. Stem Cell Res Ther,2018,9(38):160

[收稿日期] 2019-05-21